

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THESE

N°.....

105

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PIERRE GUSTAF RAOUL NORDIN

Né à Paris, le 6 Juillet 1908.

Du Mécanisme

de la

Cicatrisation Cutanée

Président: Monsieur TANON, Professeur.

BOIS-COLOMBES

V. MANIER

27, Rue du Quatorze-Juillet

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THESE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PIERRE GUSTAF RAOUL NORDIN

Né à Paris, le 6 Juillet 1908.

Du Mécanisme

de la

Cicatrisation Cutanée

Président: Monsieur TANON, Professeur.

BOIS-COLOMBES

V. MANIER

27, Rue du Quatorze-Juillet

1935

I. -- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie Médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. -- AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN. . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD. . . . Histologie.
 CATHALA. . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. . Pathologie médicale.
 DOGNON. . . . Physique.
 FEY. Urologie.
 GALLIARD. . . Parasitologie.
 GASTINEL. . . Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
 GAYET. Physiologie.
 GIROUD. Histologie.
 HAGUENAU. . . Pathologie médicale.
 HALPHEN. . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 JOANNON. . . . Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME. . . . Obstétrique.
 LANTUEJOUL . Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE. . . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY. . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et
 Psychiâtrie.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN. . . . Pathologie médicale.
 OBERLING. . . . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 RICHET. Physiologie.
 SANNIE. Chimie biologique.
 SENEQUE. . . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER. . . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN. Pathologie médicale.
 VIGNES. Obstétrique.
 WILMOTH. . . . Pathologie chirurgicale.

III. -- AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AGLAVE. . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY - BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. -- AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR-VALLERY-
 RADOT.
 SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOCQUOT.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. -- CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé. . . Education physique.
 LEDOUX-LEBARD. Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE. Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MA FIANCÉE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

En hommage de ma respectueuse
gratitude pour avoir bien voulu
accepter de présider cette thèse.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Messieurs les Professeurs et Docteurs :

P. DUVAL

CARNOT

L. RAMOND

DUJARIER

in Memoriam

NOBÉCOURT

TRÉMOLIÈRES

GUILLAIN

GOUGEROT

TEISSIER

in Memoriam

LEVANT

CLAUDE

LEGUEU

TERRIEN

LEMAITRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES MÉNÉGAUX

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Croix de Guerre

Qui a été mon premier maître et
qui a montré à mon égard, pendant
toute la durée de mes études, une
sollicitude dont je garderai toujours
le souvenir.

A MONSIEUR CHARLES LAVILLE

Ingénieur E. S. E.

Qui m'a encouragé à entreprendre
des recherches sur les mécanismes bio-
logiques, et qui m'a constamment
guidé au cours de ce travail.

INTRODUCTION

Les sciences actuelles sont ainsi compartimentées que l'étude de la plupart des phénomènes naturels s'apparente en même temps à plusieurs d'entre elles. Mais alors que chacune des sciences ne manque point à réclamer cette parenté dès qu'il s'agit d'exposer ou d'élucider certains sujets, il en est d'autres qu'aucune d'elles ne semble décidée à reconnaître pour siens... A la connaissance des premières questions s'attache un nombre imposant de recherches et de publications, contrastant avec le faible volume de la littérature provoquée par les secondes.

Pour étonnant que cela semble d'abord, il peut arriver à un sujet aussi important en biologie générale que le processus de *cicatrisation* de se voir relégué dans la seconde des alternatives que nous venons de définir. Empiétant à la fois sur les domaines de l'histologie, de la physiologie, de la pathologie, de la bactériologie et de la clinique, l'étude de la réparation des plaies a été quelque peu délaissée par les chercheurs.

Les physiologistes se refusent à l'assimiler aux grandes fonctions de l'individu normal, ne voulant tenir compte qu'à tout instant la cicatrisation intervient pour combler les arrachements de tissus qui surviennent fréquemment au cours de l'existence de l'homme ou de l'animal, en dehors de toute maladie.

L'histologie, de son côté, plus prête à examiner des morphologies tissulaires dans leur état statique et fixé, que dans leur état dynamique et mouvant, renvoie le curieux vers l'anatomie pathologique. Mais cette dernière accorde, dans sa description des lésions et de leur évolution, une place infiniment plus belle aux tissus malades qu'aux tissus normaux.

Reste le chirurgien : celui-ci a tous les jours à compter avec la cicatrisation pour chacun de ses malades. Mais l'exercice de son art lui a appris que les plaies ne demandent, dans la grande majorité des cas, qu'à se réparer d'elles-mêmes. L'intervention terminée, l'opéré est confié à une infirmière et ceci montre bien la confiance accordée par l'opérateur à la *natura medicatrix*, qui se chargera automatiquement, ou presque, de transformer la suture provisoire en soudure définitive. Nous pouvons donc supposer que si, jusqu'à ces vingt dernières années, la cicatrisation n'a fait l'objet que de peu de travaux la concernant exclusivement, la cause en réside pour une bonne part dans cet automatisme même de la réparation, qui dispense de toute intervention seconde. N'est-ce pas ce qu'a si bien exprimé Ambroise PARÉ dans son fameux : « Je le pansay, Dieu le guarit.... »

HISTORIQUE DES TRAVAUX SUR LA CICATRISATION

Si nous recherchons dans la littérature les ouvrages se rapportant à la cicatrisation, en éliminant les études qui ne présentent qu'un intérêt strictement historique, nous nous trouvons en face d'un grand nom : celui de BICHAT. Dans son « Anatomie Générale Appliquée », cet auteur consacre un chapitre à la réparation des plaies cutanées. Il distingue dans ce processus quatre phases principales :

1° Une *phase d'inflammation*, avec rougeur et élévation de température locale,

2° Une *phase de bourgeonnement* : apparition au fond de la plaie des « bourgeons charnus », petits, rougeâtres, s'élevant en tubercules inégaux et irrégulièrement disposés à la surface de la plaie. A la coupe, ces tubercules apparaissent formés de « petites vésicules cellulaires, pleines d'une substance lardacée ». Bientôt, ces bourgeons s'unissent ensemble, formant une sorte de membrane provisoire, qui empêche absolument le contact de l'air, durant que la cicatrice véritable, définitive, se forme.

3° Une *phase de suppuration*, à laquelle BICHAT donne une importance considérable, puisqu'elle est la plus longue et la plus bruyante.

4° Une *phase d'affaissement*, caractérisée par le remplacement des bourgeons par une surface uniforme, « membrane mince beaucoup moins étendue que la pelli-

cule primitive », à cause de la rétraction des bourgeons.

BICHAT signale également que le tissu cicatriciel n'a pas d'organisation régulière ; il ne présente « ni les fonctions, ni la texture du tissu primitif ».

Outre cette description de l'aspect macroscopique d'une plaie en évolution, BICHAT commentant le rôle du tissu cellulaire, c'est-à-dire conjonctif, écrit :

« Dans la formation des cicatrices, le tissu cellulaire ne s'accroît guère que de quelques lignes au-dessus du niveau de la division ; les cellules qu'il forme dans sa reproduction n'ont, en général, que peu de volume. Il n'en est pas de même lorsqu'il vient à s'écarter des lois ordinaires de la cicatrisation, lorsque quelque cause accidentelle altère ses propriétés vitales : alors, on le voit pousser des végétations très étendues, et qui, souvent, contiennent beaucoup plus de ce tissu que les parties mêmes où elles sont nées »... « Mais c'est surtout dans les tumeurs diverses qu'on voit ce développement du tissu cellulaire »... « On voit, d'après ces principes, comment la nature est la même dans ses opérations, comment une loi uniforme préside à toutes, et comment les applications seules de cette loi diffèrent entre elles ».

En 1847, DEVILLE soutient une thèse d'agrégation consacrée à la cicatrisation, mais ce travail n'apporte guère d'élément nouveau à la question.

A la suite des travaux de PASTEUR, s'ouvre une longue période durant laquelle le microscope est roi. La bactériologie, surtout, et aussi l'histologie, prennent le pas sur les autres branches d'étude ; les chercheurs cessent de s'intéresser à la plaie elle-même, pour ne plus voir que les divers microbes qui y vivent, et toute la question se trouve désormais subordonnée à l'infection. Cependant, l'étude poursuivie des coupes de tissus permet de préciser des détails

passés jusque-là inaperçus, de redresser certaines erreurs.

En 1899, BRANCA écrit une thèse dans laquelle il décrit magistralement les diverses phases de l'évolution microscopique des plaies cutanées qu'il a pratiquées sur le triton et sur l'axolotl et nous permet de mieux comprendre les divers aspects décrits par les anciens auteurs.

La question en est restée à peu près à ce point lorsque survient la guerre de 1914-1918, au cours de laquelle les plaies de toute nature se multiplient, obligeant l'ensemble des chirurgiens à étudier leur évolution et leur offrant un champ d'investigations quasi illimité.

A cette époque se placent les recherches de CARREL et de LECONTE du Nouy concernant les lois qui régissent la LECONTE DE NOUY concernant les lois qui régissent la *vitesse de cicatrisation des plaies*. Ces résultats ont d'ailleurs été contestés par P. DELBET et, plus récemment, par A. LUMIÈRE.

En 1917, le Professeur POLICARD, de Lyon, publie un petit manuel destiné à constituer le vade-mecum du chirurgien militaire et, en même temps, à condenser les enseignements de la guerre. Cette « Evolution de la plaie de guerre » qui fait encore aujourd'hui autorité dans l'armée, nous a fourni une grande partie des éléments de notre thèse, et nous aurons fréquemment, par la suite, l'occasion de renvoyer le lecteur vers ce document.

A la même époque, P. DUVAL et N. FIESSINGER publient un ouvrage très complet sur la « Biologie de la plaie de guerre », auquel nous avons également fait de larges emprunts.

Depuis la guerre, divers articles ou études touchant à la cicatrisation ont été publiés, parmi lesquels nous citerons principalement les articles du Professeur LERICHE (de Lyon), l'ouvrage d'A. LUMIÈRE sur « Le Cancer, maladie

des cicatrices », et un travail du Professeur APOSTOLEANO (de Bucarest) relatif à l'influence de divers facteurs d'ordre physico-chimique sur le processus de cicatrisation des plaies chez le cheval.

Le présent mémoire était à peu près complètement achevé, lorsque sont venus à notre connaissance deux autres travaux récents que, pour cette cause, nous n'avons pu utiliser dans la mesure où nous l'aurions voulu. Le premier est une thèse d'agrégation vétérinaire sur la cicatrisation, par le Vétérinaire Commandant MARCENAC et le second une importante thèse de Sciences, présentée par J. SCAPIER, en 1934, sur « la Cicatrisation et la Régénération des Lésions cutanées expérimentales. »

OBJET DE CE TRAVAIL

Nous consacrerons le premier chapitre de cette étude à l'énumération et au classement chronologique des faits réunis par les divers auteurs au cours de leurs observations cliniques ou de leur expérimentation. L'ensemble des faits que nous allons rapporter constitue, en quelque sorte, l'inventaire sommaire de nos connaissances touchant le phénomène de la cicatrisation.

Dans cet exposé, nous présenterons les faits tels qu'ils sont admis couramment et sans empiéter sur le domaine des hypothèses explicatives.

Ces hypothèses, toutefois, nous apparaissent comme étant indispensables : ne sont-elles pas destinées à assurer une certaine coordination entre les divers éléments de notre savoir et à nous en faciliter ainsi l'assimilation ? C'est pour cette raison que dans un chapitre suivant, nous proposerons une vue d'ensemble sur le mécanisme de la cicatrisation et que nous tenterons de fournir une réponse à certaines questions, volontiers laissées dans l'ombre par la plupart des auteurs qui nous ont précédé ;

Pourquoi la cicatrisation commence-t-elle ?

Comment se fait-elle ?

Pourquoi s'arrête-t-elle ?

On peut retrouver chez quelques auteurs la préoccupation de répondre à la première de ces questions ; nombre d'autres ont fourni, par leurs observations sagaces, l'es-

sentiel de ce qui pouvait être nécessaire pour répondre à la seconde ; par contre, il ne s'en est trouvé aucun, que nous sachions, pour répondre à la troisième, ou même pour tenter de la poser... Et cependant, comme nous l'allons voir au cours de cette étude, le fait de savoir pour quelle raison et par l'intervention de quel mécanisme le phénomène du comblement tissulaire, qui a eu un commencement, possède aussi normalement une fin, ce fait est gros de conséquences dans l'ordre clinique et pratique.

Montrer que s'il y a un dispositif physiologique de mise en route de la cicatrisation, il existe en regard de celui-ci un dispositif antagoniste de freinage et d'arrêt, — comme dans toutes les machines au monde qui soient capables d'accomplir une besogne précise et déterminée, — une telle démonstration constitue l'objet essentiel de la présente thèse.

Nous allons donc rechercher, dans la mesure des moyens mis à notre disposition, si les connaissances actuelles sur la biologie de la cellule et des tissus nous permettent de répondre aux questions précédentes, dont l'intérêt nous est apparu moins exclusivement théorique qu'il ne semble au premier abord.

Nous étudierons donc d'abord dans le cas de la cicatrisation normale la mise en train du mécanisme, l'enchaînement des diverses phases du processus, puis le ralentissement et l'arrêt de son évolution. Nous essayerons ensuite de voir si ce que nous connaissons des cas particuliers, où interviennent des variations dans l'allure du phénomène, vient infirmer ou confirmer les interprétations proposées par nous.

Nous avons dû, au cours de cet exposé, faire de fréquents emprunts à la terminologie un peu particulière de la mécanique, de la physique et de l'industrie électro-

chimique. — Nous avons cru ainsi pouvoir mieux préciser notre pensée, qui n'aurait su, bien souvent, se plier à un langage exclusivement médical, et nous nous efforcerons, toutes les fois que cela sera nécessaire, de définir préalablement les termes techniques employés par nous.

Certes, l'auteur ne se dissimule pas qu'un tel travail tend un peu à s'écarter de la norme des recherches exclusivement expérimentales actuellement en honneur. Mais son excuse ne se trouve-t-elle pas dans cette pensée de PASTEUR: « Sans la théorie, la pratique n'est que la routine donnée par l'habitude; la théorie seule peut faire surgir l'esprit d'invention. »

Au surplus, notre thèse ne s'est proposé d'autre but que celui de rendre service; elle n'est qu'un modeste travail de clarification, ne cherchant son originalité que dans une nouvelle expression de faits observés depuis longtemps et dont l'exactitude n'est contestée par personne.

Notre plan se limitera donc à suivre la *chronologie* de la réparation cicatricielle et à tenter, au cours de cet exposé, de relier les constatations faites aux grandes lois de la biologie.



EXPOSÉ CHRONOLOGIQUE DES FAITS

Le présent exposé ne visant ni à constituer un document didactique, ni à retracer l'historique complet des recherches entreprises sur la cicatrisation, nous avons pensé faciliter sa lecture en reportant dans la partie bibliographique la majeure partie des références relatives aux citations que nous avons faites.

Nous avons estimé qu'il n'était pas nécessaire d'établir une distinction entre les données fournies par l'expérimentation et celles qui résultent de la simple observation clinique.

Tous nos efforts, d'autre part, ont tendu à ne donner relation que des faits concernant une cicatrisation normale et moyenne. En d'autres termes, nous avons réservé, pour les étudier dans un chapitre suivant, toutes les variations que peuvent entraîner les interventions extérieures non habituelles, qu'elles soient d'ordre mécanique, physique, chimique, ou d'ordre biologique. Et nous avons réservé aussi des développements distincts à celles des réparations qui s'effectuent sur des plaies tendant à s'éloigner d'un certain gabarit dans leurs dimensions, ou absolues ou relatives.

*
**

Supposons que nous nous trouvions placé devant une plaie telle que définie ci-dessus, venant de se produire et que nous examinons dans l'instant même ou dans ceux qui le

suivent immédiatement. Le délabrement est envahi plus ou moins rapidement par un épanchement lymphatique et sanguin, ce dernier étant, de beaucoup, le plus important. La coagulation ne tarde généralement pas à obstruer les vaisseaux ouverts, étant entendu que ceux-ci n'excèdent pas un certain calibre. Après une certaine période de latence, durant laquelle l'observateur n'enregistre aucun phénomène nouveau, se déclenche une réaction périphérique : vaso-dilatation, stase, puis œdème, réalisant un tableau classique d'inflammation avec une légère élévation de la température locale.

Dans un second temps, sans qu'il soit possible de préciser quels sont ceux d'entre les phénomènes constatés qui ont précédé les autres et ont été susceptibles de les déterminer on peut faire les observations suivantes : séparation automatique entre le mort et le vivant, c'est-à-dire nécrose rapide et autolyse de ceux d'entre les tissus qui ont été trop violemment et profondément lésés pour qu'un retour vers leur équilibre primitif soit possible ; période dite « d'acidose post traumatique », les mesures faites au fond de la plaie montrant un abaissement net du pH local, lequel peut arriver à descendre aux environs de 6,20, le tissu conjonctif normal donnant un chiffre voisin de 7,04 ; les auteurs sont d'accord pour reconnaître que l'acidose est d'autant plus marquée que la perte de substance est plus importante ; toujours dans la même période, soit avant la dixième heure qui suit l'origine de la plaie, un afflux de polynucléaires venus de la périphérie s'étend de proche en proche, atteignant bientôt le centre de l'ulcération.

Pour être complet, on doit signaler également les modifications qui interviennent au pourtour de la lésion épidermique : *biseautage* suivi de *régression*. Sous le terme de

biseautage, on a désigné l'amincissement en forme de coin qui apparaît sur le bord libre de l'épiderme; mais alors que certains auteurs veulent voir dans ce phénomène une « dégringolade épidermique », provoquée soit par un glissement, soit par une transformation des éléments les plus proches de la superficie, quelques auteurs plus récents estiment que le phénomène est simplement dû à une multiplication cellulaire intéressant exclusivement la basale.

Succédant à cette légère poussée de croissance, s'installe une nécrose qui fait perdre, et au-delà, le terrain primitivement gagné par l'épiderme; à la suite de cette régression, tout travail apparent s'arrête à ce niveau pour une assez longue période.

Maintenant seulement, vers le troisième jour, va commencer la véritable période de réparation. Les débris tissulaires nécrosés ayant été excrétés, laissent la plaie nette. L'état d'acidose s'atténue rapidement, le pH remonte peu à peu vers des valeurs plus favorables à la multiplication cellulaire.

Le fond de l'ulcération prend un aspect granuleux, marquant le début du bourgeonnement. Macroscopiquement, la poussée des bourgeons s'effectue normalement au plan de la peau; microscopiquement, on constate que le bourgeon est irrigué par un capillaire axial, qui semble lui servir de soutien; c'est à partir du périthélium de ce capillaire que s'effectue la prolifération des éléments qui constitueront le tissu conjonctif de néoformation, dont la texture se présente ainsi en couches cylindriques et concentriques, les plus jeunes étant les plus centrales. Ces couches marquent les consolidations successives du magma formé par les éléments mobiles épars dans le liquide de l'œdème qui

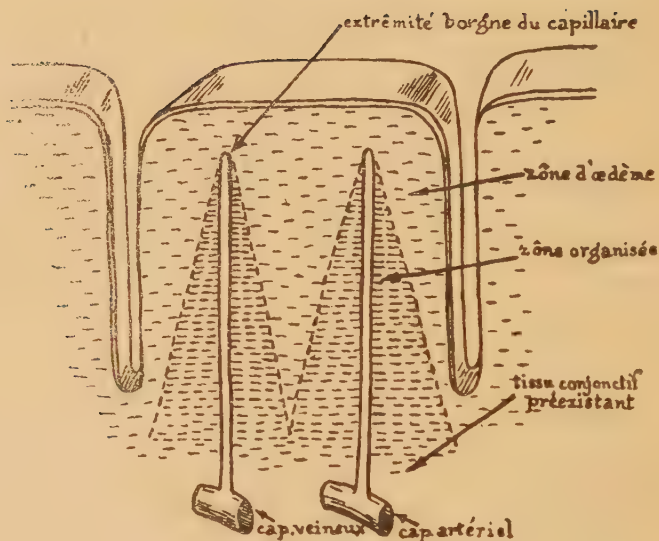


FIG. I. — LES CÔNES D'ORGANISATION DANS LE BOURGEON JEUNE.

(coupe longitudinale schématique).

Chacun de ces cônes est centré sur un axe vasculaire borgne, développés aux dépens du réseau capillaire sous-jacent. La croissance du bourgeon et son organisation progressent d'une manière centrifuge par rapport à l'individu et perpendiculairement au plan de la peau. La fin de la poussée vasculaire sera marquée par l'anastomose des capillaires néoformés, de telle sorte que la réunion des capillaires veineux aux capillaires artériels établit la circulation sanguine régionale, jusque là inexistante.

infiltrer la région, auxquels viennent se substituer des éléments de plus en plus fixes. Si, d'ailleurs, nous examinons le bourgeon, non plus en section droite, mais en coupe axiale, nous retrouvons dans l'espace les constatations que nous venons de faire dans le temps; au fur et à mesure que nous nous éloignons du sommet du cône de bourgeonnement pour nous rapprocher de la base de celui-ci, nous rencontrons de moins en moins d'éléments mobiles et de plus en plus d'éléments fixes, ces derniers étant en voie de constituer le tissu cicatriciel définitif.

Les bourgeons élémentaires dont nous venons de schématiser la structure, sont groupés par bouquets de quatre à huit unités; cet ensemble forme le bourgeon tel qu'il est vu à la simple inspection d'une plaie.

Durant toute la croissance des bourgeons, ceux-ci sont irrigués par le même système de capillaires axiaux, sans ramifications ni anastomoses. A un moment donné, l'extrémité des vaisseaux s'infléchit dans une direction perpendiculaire à la direction primitive, provoquant dans cette région un réseau d'anastomoses; il semble bien que cette période coïncide avec l'arrêt de la poussée des bourgeons qui ont alors atteint le plan limite de la prolifération conjonctive. Dès lors on ne verra plus se produire au sein du tissu néoformé qu'un travail d'organisation : remaniement vasculaire, fibrillogénèse, sclérose, déshydratation, conduisant peu à peu, et avec une vitesse décroissante, vers la cicatrice fibreuse définitive.

Un autre phénomène, que nous n'avions pas encore eu l'occasion de signaler jusqu'à présent, et que nous ne devons cependant pas passer sous silence, est que le début de la réparation est marqué par une inversion dans la répartition des leucocytes présents au voisinage de la

plaie : alors que dans la période de nettoyage protéolytique, il y avait polynucléose presque absolue, dans la période de reconstitution, on constate une mononucléose typique.

Lorsque le travail de multiplication du tissu conjonctif semble terminé, c'est-à-dire lorsque les bourgeons se sont soudés en une masse homogène qui atteint le plan des téguments voisins, on observe un déclenchement du processus d'épidermisation. Sur toute la périphérie de la plaie s'amorce une prolifération active de la couche basale de l'épiderme, dont les cellules se mettent à multiplier sur un mode qui ne leur est pas habituel, dans le plan de la basale et parallèlement à la surface de la peau. Ce développement tend à recouvrir l'ulcération comblée dans un stade précédent par le conjonctif, d'une pellicule qui, à la coupe, se révèle comme formée primitivement d'une couche unique de cellules. Très rapidement, ce revêtement prend un aspect stratifié, par une évolution analogue à celle qui se produit dans l'épiderme normal.

Macroscopiquement, la plaie en voie d'épidermisation se présente sous l'aspect suivant : une zone centrale rouge, correspondant à la masse conjonctive non recouverte, délimitée par un mince liseré d'un rouge moins affirmé marquant le début de l'épidermisation, avant l'apparition de la couche cornée ; la kératinisation progressive du revêtement se traduit par une modification d'aspect qui se poursuit jusqu'au voisinage des téguments normaux, c'est-à-dire par une coloration d'un blanc mat et porcelainé qu'entraîne l'absence de cohésion de la couche cornée à ce niveau.

Après que l'ulcération est intégralement recouverte d'épithélium, la croissance latérale de ce dernier s'arrête,

tandis que persiste encore durant quelque temps la tendance à l'épaississement, tendance qui, toutefois, s'annulera avant que l'épiderme néoformé ait atteint la hauteur de l'épiderme primitif.

Lorsque la réparation est parvenue à un état de stabilisation apparente, on constate qu'il n'y a pas eu de véritable *restitutio ad integrum* : les accessoires du derme normal manquent : on ne trouve ni terminaisons nerveuses différenciées, ni glandes, ni poils. Quant à l'épiderme, qui semble au premier abord plus parfaitement reconstitué, il a été, lui aussi, dévié dans son évolution naturelle ; non seulement, il restera plus mince que l'épiderme qu'il remplace, mais encore les papilles y sont à peine marquées ou totalement absentes. Par contre, la basale est extraordinairement riche en pigment et granules chromatiques, et les observations des divers auteurs tendent à montrer la remarquable constance de ce fait.

Aux alentours immédiats de la plaie, on peut voir assez souvent des phénomènes de voisinage, consistant en apparition de taches pigmentaires ou d'hypertrichose.

Telles sont, brièvement résumées, les principales constatations qui ont été faites au cours des cicatrisations normales. Nous examinerons ultérieurement les variations d'origine, soit intrinsèque, soit extrinsèque, qui peuvent se produire à partir du prototype que nous venons de schématiser.

LES FACTEURS DE VARIATION

L'influence que peuvent avoir les agents extérieurs physiques, chimiques, voire même simplement mécaniques, sur les conditions de la réparation cicatricielle a retenu l'attention de nombreux chercheurs et semble, au premier abord, avoir été étudiée dans tous ses détails. Toutefois, si l'on regarde les choses de près, on est forcé de convenir que les divergences entre auteurs sont importantes à un tel point que les conclusions relatives à des travaux poursuivant un même objet sont parfois entièrement contradictoires. Les lois qui sont reconnues de tous les observateurs ne se présentent guère qu'en nombre restreint et comme des exceptions.

De fait, les circonstances dans lesquelles les observations peuvent être poursuivies sont particulièrement difficiles à normaliser : ces observations, en effet, proviennent en grande majorité de recherches cliniques et non d'un travail expérimental ; de telle sorte qu'elles peuvent seulement conduire à l'établissement de statistiques, toujours prêtes à devenir caduques quand elles ne s'appuient pas sur la loi des grands nombres. Les modalités ayant servi à compartimenter les faits acquis sont rarement comparables d'un auteur à l'autre : les doses, les durées et les rythmes d'application, bien d'autres conditions encore, n'ont pu être étudiés isolément et à l'abri de l'influence perturbatrice

des autres facteurs susceptibles d'intervenir dans le processus.

Une classification satisfaisante pour l'esprit consisterait à désigner les interventions d'ordre chimique de celles qui appartiennent au domaine physique. Mais si nous supposons, par exemple, qu'il s'agit d'une application d'air chaud, serait-il aisé de discriminer la part d'action qui revient à la chaleur — facteur physique — de la part qui revient à la déshydratation, — facteur chimique — et peut-être aussi de l'irritation d'ordre mécanique due au frottement de l'air sur les tissus à vif ?

*
**

Le fait que nous venons de signaler, c'est-à-dire la prédominance du travail clinique sur l'expérimentation a conduit aussi les auteurs à classer, peut-être un peu hâtivement, les agents extérieurs en favorables et défavorables à la cicatrisation. Une telle manière de voir n'apporte pas toute la précision désirable, et nous aurons l'occasion de revenir sur l'intérêt qu'il y aurait à spécifier sur quel tissu s'est produite l'action considérée, en quoi le processus normal a été modifié et quelles sont les variations qui ont été ainsi introduites sur le résultat définitif. Si, d'autre part, nous considérons l'ensemble de la thérapeutique des plaies, nous sommes amenés vers cette constatation bien nette que, jusqu'à ces derniers temps, pour l'ensemble des auteurs, et aujourd'hui encore pour la grande majorité d'entre eux, elle a été dirigée comme une lutte contre l'infection. Cette crainte exagérée du microbe a conduit vers un emploi systématique des antiseptiques, pratique qui n'a pas été sans inconvénient pour les tissus en voie de réparation, et contre laquelle se sont élevés des auteurs éminents. Ces derniers ont déjà fait réaliser un progrès considérable en substituant l'asepsie à l'antiseptie.

Mais le fait que des plaies très infectées peuvent très bien cicatriser et, inversement, que des plaies quasi stériles peuvent demeurer atones, est là pour nous rappeler que l'infection n'est qu'un épiphénomène et qu'il serait assurément plus intéressant d'atteindre électivement les différents tissus qui tapissent la plaie. Dans un tel ordre d'idées, il semble que presque tout reste à faire.

*
**

Ces réserves étant faites, nous pouvons maintenant procéder à l'examen des principaux travaux consacrés à l'influence des agents extérieurs sur l'évolution des plaies.

Aux interventions appartenant à l'ordre mécanique, nous rattacherons l'*épluchage* chirurgical, institué pour réduire au minimum la phase de nettoyage protéolytique et simplifier ainsi le travail à effectuer par l'organisme du blessé. Nous citerons également le massage et la mobilisation qui, judicieusement employés, ont semblé agir d'une manière efficace sur la vitesse de réparation. Devons-nous aussi attribuer, pour une part au moins, à une irritation d'ordre mécanique et, par suite, excitante, l'action favorable que plusieurs attribuent à l'infestation des plaies au moyen de certaines larves d'insectes?

Nous n'avons pas connaissance que des recherches aient été effectuées concernant une action possible soit des infra-sons, soit des ondes sonores sur le processus de la cicatrisation et ce fait demeure assez étonnant à une époque où tout ce qui, raisonnablement ou non, pouvait être essayé l'a été.

De toutes les radiations qui sont susceptibles d'être mises en œuvre pour agir sur les tissus à vif, depuis les rayons gamma du radium jusqu'aux ondes hertziennes, nous n'avons guère à retenir pour le moment que les ondes lumi-

neuses, en débordant légèrement du spectre visible, d'un côté vers les ultra-violets, de l'autre vers les infra-rouges, On comprend aisément qu'un agent naturel, comme la lumière solaire, ou que des moyens artificiels, mais d'une production facile comme les ultra-violets et les infra-rouges, aient fait l'objet d'études d'autant plus suivies qu'on savait y trouver des armes pour la lutte anti-bactérienne.

Nous ne nous attarderons pas sur les résultats « favorables » annoncés par un grand nombre d'auteurs : nous avons explicité précédemment notre pensée au sujet de l'imprécision d'un tel langage. Par contre une notion qui s'est fait jour en ces dernières années et que la multiplicité des observations faites tend à rendre classique, est l'antagonisme physiologique qui se manifeste entre les rayonnements infra-rouges et les ultra-violets. En particulier, les premiers de ces rayons font disparaître l'érythème et la pigmentation causés par les seconds. Cet antagonisme nous semble constituer un fait particulièrement remarquable, susceptible de prendre une importance encore plus nette si on le rapproche de certaines constatations restées éparses faites par les physiciens, les chimistes et les biologistes.

« On remarque, dit G. LE BON, que la seule partie du spectre solaire pouvant impressionner les corps phosphorescents, va du bleu jusque très loin dans l'ultra-violet. Le reste du spectre, c'est-à-dire toutes les radiations depuis le vert jusque très loin dans l'infra-rouge, non seulement est sans action sur la production de la phosphorescence, mais de plus la détruit quand on le dirige sur un corps phosphorescent illuminé par les précédents rayons. »

« Les sels de fer au maximum, dit POZZI-ESCOT, au contact d'une substance organique quelconque, passent à

l'état de sels au minimum, soit sous l'influence de la lumière bleue, soit sous celle de la lumière solaire directe, l'effet des rayons bleus figurant dans cette lumière compensant et au-delà, l'effet inverse des rayons rouges. Ceux-ci, en effet, en présence d'oxygène, transforment les sels ferreux en sels ferriques. »

« Les rayons rouges et jaunes désoxydent et blanchissent le gaïac qui a été bleui par les rayons violets », nous apprend M. R. RADAU.

« Les rayons bleus et violets intensifient les oxydations et rendent plus difficile la fixation de l'azote, écrit A. M. DELCHI dans un travail récent. Les rayons rouges ou rouge orangé détruisent le pigment hématique, les rayons violets favorisent l'hématopoïèse. »

En résumé, l'antagonisme d'action des rayons appartenant aux deux extrémités du spectre visible se présente comme un phénomène d'ordre très général. Nous verrons ultérieurement quelle importance peut être attachée à un tel fait, susceptible d'être rapproché d'autres dualismes qui se manifestent en biologie.

Nous pourrions diviser les agents chimiques selon les actions qui leur sont attribuées par ceux qui en ont préconisé l'emploi. Nous ne reviendrons pas sur les produits uniquement bactéricides : eau oxygénée, permanganate de potassium, hypochlorites de sodium et de potassium, etc. Par une étude systématique du sujet, le Professeur APOSTOLEANO a montré que, tout au moins chez le cheval, l'abstention pure et simple était préférable à tous les pansements antiseptiques expérimentés, tant sous le rapport de la rapidité de la cicatrisation que sous celui de la qualité du résultat obtenu. Et cette conclusion s'est trouvée vérifiée également en ce qui concernait des plaies largement infectées.

Il existe une autre classe de corps qui ont été employés dans ce même but bactéricide, non plus par action directe, mais par l'effet indirect d'une modification du terrain; tel est le cas de la solution étendue de chlorure de magnésium, par exemple.

Enfin, on a attribué à certaines substances le pouvoir de modifier dans un sens positif le processus de la réparation; dans ce groupe, nous mentionnerons l'éther sulfurique, ainsi que certains dérivés benzéniques et terpéniques. Si les résultats obtenus paraissent intéressants, il s'en faut de beaucoup que l'on soit fixé sur le mécanisme exact de l'action de telles substances.

*
**

De la rapide incursion que nous venons de faire dans le domaine de la thérapeutique des plaies, nous ne rapportons pas une ample moisson de faits probants. Mais, en compensation, nous avons pu extraire de nos études une constatation faite par la presque unanimité des auteurs, constatation laissée par eux sur un plan purement théorique, mais qu'à titre d'hypothèse de travail, nous allons tenter de ramener dans le champ des applications pratiques :

Ce qui favorise le développement des bourgeons, ralentit ou arrête l'épidermisation,

Ce qui favorise le développement de l'épiderme s'oppose à la croissance des bourgeons.

Un tel antagonisme ne trouve guère d'explication dans la science actuelle; mais il existe des travaux, dont quelques-uns sont très connus et d'autres le sont un peu moins, à la lumière desquels les faits expérimentaux viennent tout naturellement se ranger dans le cadre des grandes lois de la biologie: le faire apparaître d'une façon explicite va constituer l'objet des chapitres qui suivent.

Auparavant, toutefois, et pour être complet, nous dirons quelques mots concernant l'influence des agents internes, dont l'ensemble constitue ce qu'on a l'habitude de désigner sous le nom de *terrain*.

*
**

APOSTOLEANO a exprimé d'une manière qui nous semble très heureuse que « l'accélération, le ralentissement ou la cessation de certaines grandes fonctions organiques se projettent, d'une façon très fidèle à la surface d'une plaie. »

C'est un fait connu depuis très longtemps et auquel on a consacré de trop nombreux développements pour que nous ayons à y revenir à nouveau, que d'une espèce animale à l'autre, l'aptitude à cicatriser varie dans des proportions parfois considérables; les vétérinaires savent parfaitement que le chien est un animal qui cicatrise vite et que le cheval, au contraire, cicatrise difficilement. D'autre part, dans une même espèce animale, on constate des variations individuelles parfois très marquées dans les possibilités de réparation.

Chez l'homme, ainsi que nous aurons l'occasion de le rappeler ultérieurement, le tempérament, voire la simple différence qui existe entre un brun et un blond, peut modifier d'une manière appréciable l'allure et la vitesse du processus et surtout, la qualité du résultat final.

Aux variations qui peuvent se produire d'une espèce à l'autre et à celles qui peuvent affecter les divers individus d'une même espèce, nous devons ajouter celles qui sont susceptibles de se manifester chez un même individu au cours de son existence, soit par suite de son évolution normale, soit pour des causes pathologiques ou accidentelles. C'est, par exemple, un fait bien connu que l'aptitude à

la réparation décroît avec l'âge, c'est-à-dire au fur et à mesure que se modifie le terrain initial de l'individu. Les dysfonctionnements endocriniens, les intoxications chroniques, les troubles de régulation vago-sympathique, certains grands syndromes tels que le diabète, peuvent modifier profondément l'allure du processus. Parmi les causes accidentelles qui peuvent intervenir, nous attachons un certain intérêt au fait qu'un individu cicatrise mieux lorsqu'il vient de faire récemment les frais de la réparation d'une autre plaie: il semble qu'il y ait là une amélioration du rendement par entraînement à la fonction, ainsi que nous en trouvons maints autres exemples en biologie.

Enfin, nous croyons devoir rattacher à ces mêmes causes accidentelles un facteur qui est presque à la limite de la pathologie: l'état dit « de misère physiologique ». Son importance a surtout été révélée par la chirurgie de guerre, qui a mis en valeur la complexité de ce syndrome, où des éléments d'origine psychique viennent se surajouter à des déficiences fonctionnelles somatiques.

*
**

En résumé, de l'ensemble des faits que nous venons de produire, se dégage cette première conclusion qu'il existe une primauté d'influence des conditions internes par rapport aux interventions extérieures; en d'autres termes, une action ne vaut que par le terrain sur lequel elle s'exerce, et de nombreux auteurs commencent à conclure dans ce sens.

Mais une telle notion est-elle suffisante par elle-même pour nous expliquer les résultats contradictoires annoncés par les différents expérimentateurs? Nous ne le pensons pas. A notre avis, la question de la réparation cutanée

est primitivement dominée par ce fait du dualisme biologique, de l'antagonisme des aptitudes fonctionnelles des deux tissus principaux dont le travail alterné conduit à la cicatrisation définitive et c'est ce que nous allons maintenant nous attacher à mettre en valeur.

PHYSICO-CHIMIE, PHYSIOLOGIE, BIOLOGIE

Jusqu'à présent, les auteurs qui ont tenté de débrouiller la complexité du mécanisme humain, ont suivi deux voies principales : les premiers ont pris pour base de leur classement une division purement anatomique des organes, tandis que les seconds, s'appuyant davantage sur les enseignements de la physiologie, ont défini des fonctions. Puis, on a cherché à juxtaposer les deux points de vue en un ensemble homogène. Mais, cet édifice, laborieusement construit s'effrite un peu plus chaque jour : les fonctions débordent les limites anatomiques qui leur ont été primitivement assignées et l'on est obligé de revenir vers cette notion qui avait été quelque peu oublié : chacune des cellules d'un organisme possède, soit à l'état actuel, soit à l'état potentiel, le pouvoir fonctionnel qui atteint son maximum dans un organe déterminé.

Ainsi comprises, les classifications établies présentent le défaut de conduire assez vite vers des antinomies mettant mal à l'aise un cerveau épris de rationalisme : pour n'en citer qu'un exemple, le cœur, rangé parmi les organes de la vie végétative, possède une striation analogue à celle des muscles de la vie de relation.

Un auteur a franchi une étape nouvelle et a émis l'hypothèse suivante : sous l'apparente unité de l'individu se cache, tout au moins chez les animaux supérieurs, une organi-

sation symbiotique d'éléments vitaux, possédant en eux-mêmes une certaine possibilité d'autonomie, et dont on peut reconnaître au moins deux grands groupes susceptibles d'être rattachés, en première approximation, l'un à la vie aérobie et l'autre à la vie anaérobie.

Ces considérations auxquelles nous venons à l'instant de faire allusion et sur lesquelles nous comptons à partir de maintenant nous appuyer pour établir un lien entre les différents faits relatifs à la cicatrisation cutanée sont généralement trop peu connues, encore qu'elles ne soient pas toutes récentes, pour que nous puissions nous dispenser de les exposer, tout au moins sommairement.

D'ailleurs il ne s'agit nullement de nier les résultats acquis par les expériences ou par l'observation, ni même de les altérer pour les besoins d'une théorie nouvelle, mais seulement de leur donner des explications relevant d'un ordre plus général et susceptibles de se mouler plus étroitement sur les faits que celles habituellement admises.

On considère volontiers comme un dogme bien établi que la chaleur accumulée dans l'organisme par la respiration se trouve répartie dans tout le corps par la circulation, puis est finalement transformée en mouvement dans les muscles. Et c'est à LAVOISIER qu'on attribue le mérite d'avoir, le premier, montré qu'il fallait chercher dans les oxydations la source de l'énergie qui nous anime...

Il y a déjà près d'un demi-siècle que les matériaux scientifiques ont commencé de s'accumuler, qui auraient de nous inciter à une révision de nos interprétations sur cette matière. C'est A. GAUTIER qui, croyons-nous, a vu le premier que la nutrition ne consiste pas uniquement en une combustion de nos tissus « qu'une partie très sensible

de la vie cellulaire est anaérobie, même chez l'animal». Cet auteur a même précisé que l'oxygène n'intervient dans le métabolisme cellulaire que pour détruire dans une phase seconde les déchets accumulés dans une phase première anaérobie.

Tout récemment, O. MEYERHOF, étudiant la contraction musculaire, a constaté que les processus physico-chimique de la contraction se développent en deux temps successifs, dont le premier est énergétique, anaérobie et producteur d'acide lactique, tandis que le second n'est qu'un temps récupérateur où une partie du glucose dépensé se reconstitue par oxydation de l'acide lactique.

Autrement dit, les expériences des deux auteurs sont rigoureusement concordantes dans cette démonstration que la manifestation énergétique réside dans un dédoublement de même nature que les processus fermentatifs, les oxydations n'ayant qu'un rôle secondaire de restauration du mécanisme dans son état antérieur.

Jusqu'à présent, il ne semble pas qu'on ait apprécié à sa juste valeur l'importance d'une telle constatation. Or, la théorie électrochimique du métabolisme cellulaire, proposée par C. LAVILLE dès 1908 en remplacement de la théorie thermodynamique classique, trouve une brillante confirmation dans les travaux modernes de WARBURG, MEYERHOF, PARNAS et autres chercheurs encore. C'est pourquoi nous avons trouvé opportun de rechercher dans cette théorie une explication satisfaisante du mécanisme intime de la cicatrisation.

*
**

Si nous résumons à son essentiel, la théorie de C. LAVILLE se présente ainsi: le métabolisme cellulaire est conditionné par des déplacements de charges électriques entre membrane et noyau. Ces déplacements de charges

déterminent des mouvements d'ions ; selon le signe de ces charges et de leur sens de circulation, centrifuge ou centripète par rapport au noyau, certains ions sont intériorisés par la cellule, tandis que les ions adverses sont extériorisés. Prenons un exemple : lorsque des charges positives se dirigent vers le noyau, elles entraînent avec elles les ions Hydrogène et la cellule réalise des synthèses : lorsque des charges positives abandonnent le noyau pour se diriger vers la périphérie, les ions H sont exportés, tandis que les ions OH suivent le mouvement inverse ; dans cette dernière période, la cellule dépense l'énergie précédemment accumulée. En somme, l'ionisation de l'eau fait les premiers frais de l'organisation vitale, dont l'essentiel réside en ce balancement incessant des ions adverses H et OH, acide et base, mouvement pendulaire que nous trouvons à nouveau dans les substances ampholytes, telles que les albumines, dans la molécule desquelles sont réunies à la fois les deux fonctions d'acidité et d'alcalinité. Sur un même plan initial, nous assistons à des réalisations de plus en plus compliquées et à possibilités toujours plus fines : l'individu répète la cellule, comme déjà la molécule d'albumine répétait la molécule d'eau. La recherche continuelle d'un équilibre acido-basique jamais réalisé semble être le phénomène le plus caractéristique de la vie ; celle-ci trouve sa durée dans les oscillations qui mènent tour à tour de l'alcalinité vers l'acidité et de l'acidité vers l'alcalinité ; que ces oscillations s'arrêtent, que l'équilibre soit et reste atteint, c'est la mort de l'organisme considéré.

Puisque nous examinons la question sous son aspect d'ordre électro-chimique, nous sommes incités à continuer dans cette même direction et rechercher si les notions

courantes de la chimie physique ne sont pas susceptibles de nous aider à pousser plus loin l'identification des deux ordres de faits, et d'être transportées dans le domaine de la physiologie cellulaire.

Considérons un couple hydro-électrique quelconque : lorsqu'il est en fonctionnement, il y a accumulation d'hydrogène sur l'électrode positive et la couche gazeuse ainsi formée n'étant pas conductrice, le courant de la pile ne tarde pas à être interrompu. Cet arrêt d'un processus par les déchets qu'il engendre s'appelle dans le cas présent : *polarisation* de l'élément : c'est un phénomène d'ordre très général dans la nature, et il est bien connu sous le nom de loi de VAN T'HOF, quoique la première expression en ait été formulée par BERTHOLLET.

Les électriciens ont trouvé le remède de la polarisation dans l'adjonction, au couple primitif, de substances susceptibles de dégager une certaine quantité d'oxygène qui, en se combinant avec l'hydrogène polarisant engendre de l'eau et provoque ainsi la disparition de la gaine gazeuse isolante. L'oxygène joue donc un rôle de nettoyage, de balayage chimique des déchets, de remise en état, en un mot de *dépolarisation*, abolissant les conséquences du freinage naturel qu'exprime la loi de VAN T'HOF.

En définitive, ne nous apparaît-il pas que les deux phénomènes, l'un d'ordre électro-chimique, l'autre d'ordre biologique, sont susceptibles d'être superposés ? Dans un cas comme dans l'autre, nous voyons s'accomplir une réaction chimique libératrice d'énergie, qui agit dans le premier temps du cycle de travail et est arrêtée du fait que les produits de cette réaction ne sont pas éliminés instantanément ; dans un second temps, une action oxydative fait disparaître les produits encombrants et permet l'accomplissement d'un nouveau cycle énergétique.

Une objection qui ne peut manquer de nous être faite est que nous n'avons, jusqu'à présent, réservé aucun rôle à la chaleur, dans nos explications. A ceci, nous répondrons immédiatement que nous considérons la chaleur, ainsi que le font les physiiciens, comme un déchet faisant son apparition en quantité d'autant plus forte que le mécanisme en jeu est d'un plus mauvais rendement. La chaleur est donc un simple excretum qui, chez les animaux supérieurs, devient un sous-produit réutilisable. Une telle conception qui étend à la biologie un point de vue d'ordre auparavant strictement physique, aurait dû faire son apparition depuis longtemps si l'on avait cherché à développer les conséquences de cette constatation de Claude BERNARD que « la chaleur est un poison pour le muscle ».

Nous entrevoyons donc qu'il existe chez le vivant deux ordres de métabolisme, dont les uns sont énergétiques, anaérobies et par là même non producteurs de chaleur, et dont les autres sont dépolarisants, oxydatifs et calorifiques. La dépolarisation est, somme toute, l'équivalent d'une activation du processus anaérobie.

*
**

La place nous manque pour expliquer d'une manière entièrement logique les considérations d'ordre théorique sur lesquelles C. LAVILLE s'est appuyé et à partir desquelles il a pu prévoir des résultats qui ont trouvé ultérieurement leur confirmation dans les expérimentations récentes. On en peut trouver l'exposé dans les divers ouvrages de cet auteur. Contentons-nous d'en produire ce qui importe pour notre étude actuelle.

Il semble que tout soit conditionné, chez les animaux supérieurs, comme s'ils étaient le résultat d'une symbiose entre deux groupes cellulaires à tendances antagonistes ou,

mieux, complémentaires. L'un a comme prototype l'élément champignon, incolore, à phototropisme négatif, à énergie radiante (phosphorescence) et réalisatrice de synthèses quaternaires; l'autre a comme prototype l'élément algue, chlorophyllien, à phototropisme positif, absorbeur d'énergie solaire et réalisant des synthèses ternaires. Le premier apporte dans l'association la puissance durable et son fonctionnement est apyrétique; le second apporte, avec la possibilité de réglage, la puissance instantanée et la finesse d'adaptation; l'importance des oxydations dont il est le siège est une source non négligeable de chaleur. Dans la lutte pour l'existence, une telle association symbiotique, où les deux éléments adverses peuvent fonctionner en circuit fermé d'un groupe à l'autre, — les *excreta* de l'un pouvant constituer les *ingesta* de l'autre, et réciproquement, présente une possibilité de persistance très supérieure à celle de chacun des éléments qui la composent lorsque ceux-ci vivent séparément. De même par sa plus grande facilité d'adaptation aux contingences extérieures, cette association, que C. LAVILLE a comparé à celle de l'aveugle et du paralytique, possède une vulnérabilité qui, elle aussi, la place sur un plan supérieur quant à cette grande vérité biologique que « vivre c'est durer ».

Fonctionnement de la musculature lisse et de la musculature striée, troubles trophiques, rapports de la vie végétative et de la vie de relation, problèmes de physiologie normale ou pathologique, le nombre des inconnues de la science biologique qui, examinées du point de vue symbiotique, semble pouvoir se simplifier par une sorte de réduction à leurs facteurs premiers, ce nombre est assez important.



L'organisation symbiotique des animaux supérieurs représente bien probablement un des grands mécanismes de la nature. Dès que certains groupements cellulaires se réalisent, ils possèdent des possibilités augmentées dans leur défense contre tout ce qui peut nuire à leur existence d'individu. Or, si le nombre des groupements possibles entre éléments divers est à peu près illimité dans ses variations, il est visible que les deux maillons extrêmes de cette chaîne sont constitués, à un bout, par l'association d'éléments tous pareils, ou *colonie* et, à l'autre bout, par l'association d'éléments à tendances opposites, ou *symbiose*.

Le premier cas, qui est, par exemple, celui des polypiers, présente ce seul intérêt que la possibilité totale de la colonie est, au rendement près, la somme arithmétique des possibilités de chacun des individus qui la composent; ce qui revient à dire que la colonie ne s'élève pas qualitativement au-dessus du plan de l'individu et ne possède point de grandes capacités perfectives. Par contre, le second cas, dont les lichens représentent le schéma le plus simple, permet à l'ensemble des deux éléments, — en l'espèce, l'algue et le champignon, — d'acquérir des propriétés nouvelles inconnues de chacun des deux individus pris isolément. Cette vie, faite de rapports réciproques, se développe sur un plan supérieur et accroît les chances de durée de l'association.

Si une semblable théorie reste encore à l'état d'hypothèse en ce qui concerne l'homme, il est maintenant démontré qu'elle représente une réalité en botanique. Dès 1868, SCHWENDENER avait émis cette idée, qui fut contestée durant plus d'un demi-siècle, que les lichens étaient des symbioses; il fallut que BONNIER réalisât expérimenta-

lement la dissociation, puis la recombinaison des éléments, pour que l'on se rendit enfin à l'évidence. Il semble que Noël BERNARD ait entrevu une plus grande généralité du phénomène dont il a fait, d'ailleurs, une très intéressante application pratique aux orchidées. Tout récemment, Bunzo HAYATA, auteur de très nombreux ouvrages sur les fougères, a été amené à les considérer comme étant le résultat de la combinaison de deux *gènes*, assemblés comme la trame et la chaîne d'un filet.

Ce qu'aucun des auteurs précédents n'a dit et que LAVILLE a été le premier à exprimer, c'est le bénéfice que comporte une association d'éléments à tendances complémentaires. Il est, en effet, fort curieux de constater que cet antagonisme vital entre l'algue et le champignon se manifeste dans tous leurs caractères. En plus de ceux que nous avons déjà signalés, — coloration, phototropisme, sens de circulation énergétique, — mentionnons encore que la fixité du champignon a tendance terrestre, son exubérance d'accroissement, son absence de chlorophylle, sa caractéristique animale affirmée par certains auteurs, à la mobilité, à la tendance aquatique, à la croissance lente et réglée de l'algue chez qui la présence de chlorophylle révèle un caractère spécifiquement végétal.

En fait, d'une manière ou de l'autre, la symbiose des deux courants vitaux adverses, se réalise toujours dans la nature; lorsqu'elle ne se fait pas dans l'espace ainsi que l'auteur le réclame pour les organismes supérieurs, elle se produit dans la succession des temps: le glucose, d'origine végétale est nécessaire au champignon pour réaliser ses synthèses quartenaires, comme l'ammoniaque, d'origine animale, est nécessaire à l'algue pour édifier ses protéines.

Chez l'homme, si l'on s'en tient à une anatomie assez grossière, il semble assez aisé de tracer une première dé-

marcation entre les organes de la vie plutôt anaérobie et ceux de la vie plutôt aérobie. Du côté anaérobie sont les organes impairs et généralement incolores, le tube digestif, le système lymphatique, la musculature lisse, le rachis, les lymphocytes. Du côté aérobie, on trouve les organes pairs et colorés: le système sensoriel, les systèmes artériels et veineux, la musculature striée, le cerveau, les hématies. Le premier groupe est à fonctionnement puissant, lent, économique et non conscient, alors que le second représente un fonctionnement conscient, nuancé, rapide, mais dispendieux: d'une part, la vie fruste, de l'autre, la vie de luxe.

Il va sans dire que cette distinction dichotomique n'a pas, dans la réalité un caractère aussi nettement tranché et LAVILLE dit lui-même: « Si l'on y regarde de plus près, on est obligé de se rendre compte que les organes de la vie anaérobie participent, dans une proportion plus ou moins affirmée, à la vie aérobie, et que, réciproquement, l'empiètement inverse, de l'aérobiose sur l'anaérobiose se produit aussi. » Ce qu'il faut comprendre, c'est que l'auteur cherche à dégager des tendances dans un système où l'intrication des deux éléments primordiaux se produit partout.

*
**

Nous en aurons terminé avec cet exposé lorsque nous aurons dit quelques mots des idées de LAVILLE sur le rôle biologique des pigments.

Tout mécanisme réglable comporte nécessairement un accélérateur et un ralentisseur: c'est par leur jeu alterné que s'accomplit strictement le travail désiré, qui devient impossible à réaliser avec quelque précision sans ce matériel minimum. L'antagonisme d'action apparaît très nettement dans le réglage différentiel du fonctionnement cardiaque, pour ne citer que cet exemple.

En vertu de ce même principe qui s'oppose à ce qu'un phénomène se produise sans cause déterminante, l'arrêt de ce phénomène doit posséder, lui aussi, sa raison efficiente. Nous ne reviendrons pas ici sur les multiples causes qu'on reconnaît à l'activation des processus cellulaires: hormones, vitamines, tréphones, cytopoïétines, et d'autres encore. L'étude du mécanisme inverse, c'est-à-dire celle des substances qui entraînent le ralentissement ou l'arrêt physiologique des métabolismes semble avoir été moins poussée. La loi de BERTHOLLET-VAN-T'HOF permet de donner une orientation aux recherches qu'on peut faire dans ce sens: parmi les produits de déchets, dont l'accumulation est susceptible d'enrayer l'activité cellulaire, certains offrent cet intérêt particulier pour l'observateur, d'être macroscopiquement visibles: ce sont les pigments. Le fait qu'ils sont solubles dans les alcalis dilués leur permet de fournir une idée assez précise des pH sanguin et cutané et, comme dit l'auteur, de fournir des tests colorimétriques qui sont du plus haut intérêt pour le clinicien.

L'apparition d'une pigmentation accompagne tous les processus intensifs, il est incontestable que la quantité de pigment est d'autant plus forte que le processus s'approche davantage de sa terminaison. Une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes concomitants, est loin d'être invraisemblable. Il n'est pas utile de produire ici les de cette hypothèse, car cela pourrait nous entraîner hors nombreux exemples que LAVILLE a rapportés à l'appui du cadre de la présente étude. Nous retiendrons seulement ceci que, si le pigment d'origine hématique ne constitue pas par lui-même un frein de métabolisme, il est tout au moins *la manifestation visible d'une fonction freinatrice qui ne s'accomplit que quand il apparaît.*

INTERPRÉTATION

DES FAITS NORMAUX

Dans la confrontation que nous allons entreprendre entre la théorie exposée dans le précédent chapitre et les principaux faits de la cicatrisation, nous suivrons l'ordre chronologique des phénomènes, selon le plan que nous avons déjà adopté précédemment.

Pour la commodité de nos explications, nous trouvons intérêt à distinguer quatre phases dans l'évolution complète du phénomène :

1. — Phase préparatoire, ou de nettoyage de la plaie.
2. — Phase de démarrage de la réparation,
3. — Phase d'état, ou de prolifération conjonctive,
4. — Phase de freinage, ou d'épidermisation.

PHASE DE NETTOYAGE. — Cette phase se divise en deux périodes distinctes. Au cours de la première, on n'observe que des manifestations discrètes : dans les tissus avoisinant le délabrement, apparaissent une vaso-dilatation et une stase sanguine entraînant une certaine hyperhémie régionale ; les lèvres de la plaie s'œdématisent et ainsi que cela a été constaté, l'infiltration du liquide n'est pas seulement interstitielle, elle est aussi intracellulaire et donc, pour ce motif, susceptible de modifier le métabolisme des tissus intéressés. Ces phénomènes d'hyperhémie et d'œdème, dont le mécanisme reste obscur, ne sont d'ailleurs pas spécifiques de la cicatrisation, car ils font

leur apparition même dans les traumatismes légers et n'entraînant pas le délabrement tissulaire.

Succédant à cette période de latence, nous voyons se réaliser progressivement la destruction des tissus dévitalisés, c'est-à-dire de ceux qui ont perdu leurs connexions avec le reste de l'individu. Les uns ont été détruits mécaniquement par le trauma et se désintègrent en acidifiant progressivement le milieu, les autres se trouvant ainsi dans un milieu défavorable à leur conservation, dépérissent à leur tour. Les divers auteurs ont constaté la présence, dans cette période, de nombreux polynucléaires qui semblent, eux aussi, participer au travail de protéolyse.

Les mesures de pH qui ont été effectuées ont montré une acidification du milieu, croissant avec le temps et prenant une importance d'autant plus grande que le délabrement a été plus considérable. Les chiffres moyens qui ont été relevés oscillent entre 6.20 et 6.30. Ces chiffres qui, remarquons-le en passant, sont du même ordre que ceux relevés pour les urines normales, sont ceux pour lesquels on a observé une destruction rapide des fibroblastes cultivés *in vitro*. Cette lyse se poursuit jusqu'à nettoyage complet de la surface de la plaie qui, au terme de cette phase, se trouve exclusivement constituée par des tissus demeurés sains.

Il convient, toutefois, de faire une réserve au sujet des mesures dont nous venons de parler et de se garder de généralisations précipitées: le nombre de 6.20 se rapporte à l'intérieur de la plaie, mais non aux tissus environnants, au sujet desquels nous ne possédons aucun renseignement précis. Le fait qu'ils sont le siège d'un œdème nous autorise à supposer que ces tissus sont déjà déviés du côté alcalin. Les observations et les expériences que nous allons relater dans le paragraphe suivant vont préciser ce point

particulier qui, croyons-nous, n'est pas sans importance.

PHASE DE DÉMARRAGE. — Divers auteurs (FONTAINE et JUNG, FISCHER, etc...) ont formulé que le début de la réparation est marqué par la disparition de l'acidose locale. Cette acidité était suffisamment explicable par la lyse des tissus dévitalisés pour que nous ayons besoin de lui chercher une autre cause; d'ailleurs, l'acidité disparaît au moment où, faute de matériaux, la protéolyse prend fin.

Parallèlement aux progrès de l'alcalinisation, on constate que l'imbibition augmente et cette hydratation des tissus semble être préparatrice du travail qui va s'accomplir. Nous considérons comme insuffisamment établi par les travaux modernes que l'eau est l'agent nécessaire à la mise en train des processus énergétiques vitaux, pour qu'il soit utile d'insister sur ce point. La germination de la graine (COMBES), le développement de l'œuf (NEEDHAM), à une extrémité de l'échelle biologique, les crises comitiales (PAGNIEZ), les tumeurs malignes (LAVILLE), à l'autre extrémité de l'échelle, tous ces processus sont déclenchés dans une période de plus forte imbibition des tissus intéressés. Ce fait trouve également sa confirmation dans les recherches expérimentales de J. LOEB, qui ont mis en évidence l'activation des phénomènes cellulaires proportionnelle, dans certaines limites, à l'augmentation de l'alcalinité du milieu. En résumé, les deux conditions les plus importantes pour que la prolifération cellulaire débute, puis aille en accélérant, se trouvent réunies et la réparation va pouvoir commencer.

Nous devons signaler ici certaines observations de LERICHE; celui-ci a constaté que la sympathectomie a deux effets concomitants; d'une part, elle raccourcit la période d'acidité des plaies, amenant rapidement le pH

aux environs de 7.40 ou même davantage ; d'autre part, elle accélère la vitesse de la réparation. Cet énoncé de LERICHE vient à l'appui de ceux que nous venons de citer et, d'autre part, ouvre des horizons nouveaux en ce qui concerne le rôle exercé par le système nerveux sur les conditions humorales régionales et, partant sur les métabolismes qui en dépendent.

Nous avons maintenant réuni, croyons-nous, un nombre suffisant d'éléments pour pouvoir proposer une explication logique des premiers stades de la cicatrisation. A partir du traumatisme initial les choses semblent se passer de la façon suivante: soit directement, soit par le jeu d'un mécanisme intermédiaire, l'excitation, quelle que soit sa nature, provoque une réaction humorale alcaline, plus ou moins intense, prolongée et étendue. Comme dans toutes les *réponses* physiologiques, il existe ici un seuil en dessous duquel aucune manifestation extérieure enregistrable ne se produit: ainsi en est-il dans le cas de la contusion simple, qui est en dehors du cadre de la présente étude. Au-dessus du seuil, l'alcalinisation croissante des tissus contus, constatée par tous les auteurs, favorise leur imbibition, qui va déclencher des phénomènes de division. Mais, outre la condition d'hydratation, les travaux modernes montrent que pour chaque espèce cellulaire existe un pH optimum de multiplication. A partir de là, il devient donc évident que, sous l'incitation de l'alcalinisation progressive du milieu, la première réponse observée est celle du tissu dont le pH optimum s'élève le moins au-dessus de la valeur initial du pH local. C'est bien ce qui se passe en réalité et ainsi s'explique un phénomène assez surprenant auquel on assiste vers la fin de la période de nettoyage protéolytique: une tentative timide d'extension de l'épiderme. Les cellules basales qui surplombent la plaie se

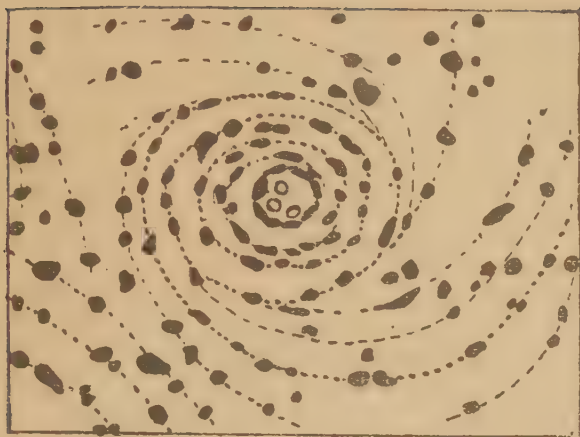


FIG. 2. — COUPE TRANSVERSALE DANS UN BOURGEON JEUNE.

Ce dessin est le calque fidèle d'une microphotographie illustrant la thèse de SCAPIER.

Nous avons simplement indiqué par un pointillé les lignes tourbillonnaires (spirales logarithmiques) qui semblent bien constituer les trajectoires sur lesquelles se répartissent les éléments conjonctifs nés de l'adventice du capillaire axial. On voit nettement sur cette figure que les lignes spirales s'adaptent parfaitement à la répartition des cellules néoformées, alors qu'il serait difficile de réunir celles-ci sur un réseau de cercles concentriques, comme le veulent les explications classiques.

gorgent d'eau, passant de 75 à 150 microns en quelques heures, et quelques rares mitoses se produisent à ce niveau.

Mais cette poussée de croissance avorte bientôt; le pH continue à monter, atteignant des valeurs trop fortes pour permettre la continuation du développement de l'épiderme. Ces valeurs coïncident d'ailleurs avec celles données par FISCHER comme optima pour la croissance *in vitro* des fibroblastes. Le tissu conjonctif, fortement hydraté et devenu suffisamment alcalin, entre alors en jeu: c'est le début du bourgeonnement.

PHASE D'ETAT, OU DE BOURGEONNEMENT.

— La première manifestation macroscopique de cette phase est un changement dans l'aspect du fond de la plaie; de lisse qu'il était, il prend un aspect granuleux, chagriné, montrant d'ores et déjà que la croissance va s'effectuer par îlots. Microscopiquement, chacun de ces îlots est centré sur un axe constitué par un rameau capillaire borgne, développé aux dépens du réseau vasculaire sous-jacent. Somme toute, nous assistons ici à un travail débutant dans un mode nettement discontinu qui, d'étape en étape, nous conduira à la fusion des éléments et aboutira à un tissu cicatriciel continu; les bourgeons élémentaires ne tardent pas, en effet, à se grouper en faisceaux comprenant chacun de quatre à huit capillaires en moyenne.

Toutes les cellules qui vont constituer le tissu définitif proviennent, ainsi que l'a montré tout récemment SCAPPIER, du périthélium du capillaire. Elles s'en détachent, non pas par couches concentriques, comme on a tendance à l'admettre, mais en disposant sur une ligne spirale dont l'aspect, notons-le en passant, rappelle très curieusement celui des nébuleuses, à condition toutefois qu'on

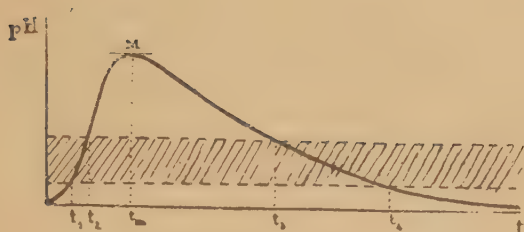


FIG. 3. — VARIATIONS DU pH LOCAL AU COURS DE L'ÉVOLUTION DE LA PLAIE.

Cette courbe exponentielle que LAVILLE a montré être l'expression générale de tous les métabolismes, représente également d'une manière très fidèle, les valeurs successives du pH tissulaire dans la plaie. Elle rend bien compte des diverses phases de l'évolution cicatricielle :

- 1° Une phase de latence (s'étendant jusqu'au temps t).
- 2° Une phase fugace d'activité épidermique (de t^1 à t^2).
- 3° Une phase de bourgeonnement (de t^2 à t^3).
- 4° Une phase d'épidermisation (de t^3 à t^4).
- 5° Une phase silencieuse de remaniement et d'organisation définitive (à partir de t^4).

La forme dyssymétrique de cette courbe, qui tient au fait constaté que les variations ascendantes du pH se produisent en un temps beaucoup plus court que le retour à la normale (caractéristique explosive), explique pourquoi la première tentative d'épidermisation est rapidement bloquée, tandis que la seconde peut se poursuivre beaucoup plus longtemps.

Dans son développement, cette courbe traverse trois zones correspondant à des alcalinités de plus en plus élevées : la première correspond à un état de repos des tissus ; la seconde (en hachures) représente la zone des pH permettant la croissance épidermique, la troisième, en fin, marque la région des pH élevés permettant la prolifération vasculo-conjonctive.

examine les préparations elles-mêmes ou leurs photographies. Ces cellules constituent ainsi autour de chacun des axes du bourgeon une gaine qui va s'épaississant et le terme de ce processus est marqué par la prise de contact et la soudure des gaines formées autour de chacun des capillaires. Ainsi le bourgeon se trouve maintenant constitué à sa base par un tissu homogène. Mais si nous remontons vers la surface en suivant l'un des vaisseaux, nous constatons que l'enveloppe conjonctive s'amincit pour se réduire à quelques éléments à l'extrémité distale de celui-ci. En somme, à cette époque, le bourgeon apparaît constitué par une masse œdémateuse, au sein de laquelle sont juxtaposés des cônes de tissu organisé, pointant vers l'extérieur de la plaie. Ultérieurement, lorsque cet ensemble a rejoint le plan primitif des téguments, les extrémités libres des capillaires s'incurvent et s'anastomosent entre elles : la croissance en hauteur des bourgeons est terminée. L'organisation continue jusqu'à comblement total des lacunes entre les cônes ; les bourgeons eux-mêmes se réunissent : la plaie est comblée et sa surface apparaît plane et continue.

C'est un fait connu et qui découle directement des expériences de WARBURG et de MEYERHOF que, lorsqu'une cellule extériorise de l'énergie, (mouvement ou multiplication), elle tend à s'acidifier. Cette accumulation locale d'ions H, que les physiologistes appellent *fatigue* et que les physiciens, comme nous l'avons dit antérieurement, nomment *polarisation*, se traduit par un ralentissement progressif du processus énergétique, c'est-à-dire, en ce qui concerne le cas que nous examinons, de la croissance du tissu conjonctif.

PHASE DE FREINAGE, ou D'EPIDERMISATION.

— Nous redescendons maintenant l'échelle des pH que

nous avons gravi durant la phase de démarrage : il est donc normal que nous retrouvions, mais toutefois dans un ordre inversé, la succession des phénomènes que nous avons alors observés ; la seule différence réside dans leur durée, et ici, comme dans tous les phénomènes obéissant à une loi explosive, — ce qui est en particulier le cas des métabolismes cellulaires, — la durée de la période de détente, de *relaxation* ou de déclin est très supérieure à celle du temps d'impulsion ou d'épanouissement.

Avec l'arrêt du bourgeonnement conjonctif débute la prolifération épidermique qui est l'œuvre des seules cellules possédant à un haut degré l'aptitude à la multiplication celles de la couche basale. Elles étendent rapidement sur la surface de l'ulcération une couche unique d'éléments qui semble interposer un rideau entre le milieu intérieur de l'individu et le monde extérieur.

Cette mince pellicule ne tarde pas à se stratifier et à se recouvrir d'une couche cornée. Lorsque la plaie est complètement oblitérée et la continuité épidermique intégralement rétablie, l'extension en surface de la basale cesse tout à coup et seule subsiste sa croissance physiologique, à tendance centrifuge et à marche lente et régulière.

La cicatrisation paraît alors terminée.

En réalité, les tissus continueront encore longtemps à tendre, en chute amortie, vers leur état antérieur, qu'ils ne rejoindront d'ailleurs jamais complètement. Le système vasculaire néoformé subit durant quelque temps de profonds remaniements ; l'observation montre que ceux-ci dérivent d'essais successifs, ensuite desquels, au dispositif capillaire normal au plan de la peau, finit par se substituer un réseau parallèle à la surface des téguments. La déshydratation transforme peu à peu la masse oedématisée du conjonctif en tissu scléreux, entraînant ainsi une

rétraction plus ou moins importante de la cicatrice. Quant aux pigments hématiques qui se sont accumulés au cours de l'acidification progressive de la région, et qui constituent le test colorimétrique de cet abaissement du pH local, ils seront ultérieurement résorbés, restant au besoin disponibles pour être utilisés dans d'autres métabolismes de l'individu.

Si maintenant nous pratiquons une coupe dans le tissu cicatriciel, nous sommes d'abord frappés par la différence existant dans le degré d'organisation apparent de l'épiderme et du derme: ce dernier porte, dans sa structure, l'empreinte du travail grossier et hâtif qui a permis un comblement rapide du délabrement; l'autre, au contraire, traduit un travail bien contrôlé, méthodique et lent, aboutissant à donner à la réparation son meilleur aspect extérieur.

Et si, ensuite, nous comparons la coupe que nous venons de faire à une préparation de peau normale, nous constatons les différences suivantes le derme: déshydraté, contient peu de fibres élastiques; il est scléreux et marque une tendance vers la calcification; l'épiderme est plus mince que normalement et présente une certaine fragilité. La limite entre ces deux tissus est presque plane; les papilles sont rares ou peu développées, et il n'y a eu régénération ni des poils, ni des glandes, ni des terminaisons nerveuses différenciées.

**

Maintenant que nous possédons une vue d'ensemble sur les phénomènes qui se succèdent au cours de la cicatrisation, et que nous nous sommes efforcé de démontrer le mécanisme de la réparation cutanée, nous allons effectuer un retour en arrière et confronter les connaissances fragmentaires que nous avons acquise avec la théorie générale précédemment exposée.

L'antagonisme existant entre les tendances des deux tissus en présence, — épithélial et conjonctif, — constitue une notion devenue classique. Toutefois, s'il a été maintes fois signalé, il attend encore d'être expliqué. Il nous est apparu que la théorie de l'équilibre aéro-anaérobie nous permettrait une interprétation satisfaisante des faits.

On retrouve dans le tissu conjonctif les caractères essentiels de l'élément champignon: comme ce dernier, le tissu conjonctif ne croît qu'en milieu très hydraté et, comme nous avons vu, une forte imbibition est nécessaire pour déclencher sa pousse.

De même que le champignon est tributaire du sol auquel il est fixé par son mycelium, seul dispositif qui puisse lui permettre de mobiliser rapidement les grandes quantités de matériaux indispensables à l'édification de sa substance, de même le conjonctif en néoformation prend un contact intime, par l'intermédiaire du réseau vasculaire, avec le restant de l'organisme et il semble bien, par ailleurs, que le rôle assumé par ces vaisseaux soit plutôt nutritif que respiratoire; en effet, ces vaisseaux sont borgnes et ceux d'entre eux qui sont issus du système veineux ne se différencient en rien, quant à la prolifération des éléments conjonctifs, de ceux provenant du système artériel.

Enfin, et c'est peut-être dans ce caractère que l'opposition entre les deux tissus s'affirme le plus nettement, la croissance conjonctive, comme celle du champignon, est rapide, fournissant un grand *volume* de substance en un temps très court; en conséquence de cette exubérance, elle est peu ordonnée et mal limitée. Remarquons, une fois de plus, en confirmation du rôle freinateur que nous avons précédemment attribué à la pigmentation, que le tissu conjonctif est par lui-même incolore.

On trouve dans l'épithélium, à l'état presque pur, les

caractères de l'élément algue; l'épithélium dépend moins étroitement du substratum sur lequel il repose, mais dans la masse duquel il ne pousse pas de prolongements. Sa croissance requiert une hydratation modérée; il a même une certaine tendance à la désydratation qui est parallèle à la fonction excrétrice d'eau de l'algue.

L'épithélium s'étend lentement et d'une manière mesurée; son extension ne se fait qu'en *surface*; enfin, il sert de support aux pigments hématiques et mélaniques.

Dans le cadre limité de la peau, que nous venons d'explorer, nous avons donc pu discriminer sans artifice les deux éléments complémentaires que la théorie de l'équilibre aéro-anaérobie nous avait incité à rechercher. Nous avons limité notre travail à l'aspect purement mécanique et morphologique de la cicatrisation cutanée, mais nous ne croyons pas cependant que ceci en restreigne la généralité de nos conclusions; l'aspect histologique de la question, que nous avons volontairement laissé dans l'ombre, ferait ressortir et la même dualité de tendances, et la même succession de phases, entre leucocytes polynucléaires et monocléaires.

Enfin, nous pourrions noter à titre de curiosité que l'évolution microbienne dans les plaies polyinfectées (plaies de guerre), suit encore une marche alternée, faisant succéder à l'infection anaérobie de début, une pullulation d'aérobies qui coïncide avec la disparition des premiers éléments.

INTERPRÉTATION DES FAITS ABERRANTS

Nous nous proposons d'examiner dans ce chapitre les principaux cas dans lesquels la cicatrisation s'écarte d'une manière ou d'une autre de cette allure *normale* et *moyenne* que nous nous sommes attaché à décrire dans les précédents chapitres.

VARIATIONS TENANT A LA PLAIE.

NATURE DU TRAUMATISME. —————

L'influence que peut avoir la nature de l'agent traumatisant sur l'évolution de la réparation a été notée depuis longtemps et n'est pas contestable. Les plaies par instruments tranchants, les brûlures par chaleur ou par produits chimiques, les radiodermites ont des comportements absolument différents et conduisent aussi à des résultats dissemblables. Tout récemment encore, G. BONNEFON a signalé que les brûlures de l'œil par alcalis conduisent à une sclérose importante et étendue, alors que les acides ne donnent lieu qu'à la formation d'une cicatrice minime et bien localisée. On sait également que les brûlures par huiles minérales ou par phosphore présentent un caractère particulier de gravité et de durée.

DIMENSIONS DE LA PLAIE. —————

Les dimensions absolues de la plaie modifient moins le processus de cicatrisation pris dans son ensemble que, lorsqu'il s'agit de très grands délabrements, les premières phases de ce processus : les modifications vasculaires consécutives au trauma prennent une ampleur particulière, pouvant aller jusqu'à la « stupeur artérielle » décrite en chirurgie de guerre. De locales qu'elles sont habituellement, les réactions deviennent générales, réalisant les diverses modalités de l'état de shock.

FACTEUR DE FORME. — — —————

Le rôle du *facteur de forme* a été très longuement discuté et à l'heure actuelle il n'y a pas encore de conclusion qui ait définitivement rallié tous les suffrages. CARREL a cru pouvoir affirmer que la forme de la plaie ne modifiait en rien les conditions de la réparation ; LUMIÈRE, au contraire, a été amené par une large expérimentation, à conclure que, au moins dans le cas des plaies allongées, l'affirmation de CARREL était en défaut.

INFLUENCE DU RAPPORT TISSULAIRE. —————

L'importance relative des délabrements, épithélial d'une part, conjonctif de l'autre, peut amener des modifications dans la suite normale des phénomènes. Il existe des plaies qui n'intéressent guère que l'épiderme, simplement linéaires, ou bien étendues en surface, elles ne déclanchent qu'une prolifération épidermique. Dès lors, contrairement à ce que nous avons observé dans le cas général, la hauteur

de l'épiderme néoformé dépasse parfois très largement celle de l'épithélium normal et peut même, dans certains cas, conduire vers des aspects pseudo-néoplasiques (CORNIL, RANVIER et P. MASSON).

Il existe, d'autre part, des plaies profondes, dans lesquelles les légions conjonctives prédominent. Elles se réparent plus vite et, par suite, d'une manière moins ordonnée. La rétraction cicatricielle est beaucoup plus importante et il subsiste généralement une dépression à la surface des téguments.

Nous devons citer ici le cas particulier dans lequel la destruction de tissus est réduite à son minimum: celui des coupures nettes et profondes, — plaies opératoires en particulier, — où la cicatrisation s'opère *par première intention*. Dans ce cas, sous réserve que soit maintenu l'accolement des deux surfaces de section, il semble bien que la réparation puisse se faire simultanément aux différents étages de la division; il y aurait là, semble-t-il, une véritable régénération conduisant presque à la *restitutio ad integrum*.

INFLUENCE DE LA LOCALISATION. ————— Malgré que des observations déjà anciennes aient montré que les plaies du cuir chevelu et des mains cicatrisent avec une facilité très remarquable, il ne semble pas que, jusqu'ici, on ait attaché une grande importance à ces faits. Nous pensons qu'il y aurait lieu de rechercher systématiquement la répartition topographique de l'aptitude réparatrice et de confronter les résultats de cette étude avec les variations locales du pH cutané, variations dont la répartition des poils et des pigments nous fournit déjà une idée assez nette.

VARIATIONS TENANT AU TERRAIN

INFLUENCE DES VARIATIONS HUMORALES GÉNÉRALES.

————— A l'influence du pH local s'ajoute algébriquement celle de l'équilibre acido-basique général de l'individu. D'après les observations personnelles de l'auteur, il apparaît avec une certaine évidence qu'on rencontre une forte majorité de blonds, c'est-à-dire de déviés alcalins, parmi ceux dont la cicatrisation s'effectue péniblement ou d'une manière défectueuse. Nous avons eu précédemment, d'autre part, l'occasion de rappeler le parallélisme étroit qui existe entre l'aptitude à la cicatrisation et la valeur moyenne du pH, d'une espèce animale à l'autre. Nous nous bornerons à constater que, de l'ensemble de ces résultats concordants, semble se dégager une loi assez générale, déjà prévue théoriquement.

ROLE DES AMORTISSEURS PHYSIOLOGIQUES. ———

— L'organisme vivant résiste d'autant mieux aux variations *subites* qui lui sont imposées, que ses dispositifs amortisseurs sont plus efficaces; et cette efficacité se mesure à deux facteurs: la rapidité d'entrée en action et l'amplitude fonctionnelle du système. Lorsque ces amortisseurs (système d'ASCHOFF et rate, réserve alcaline et tampons sanguins) sont déficients, le retentissement général du trauma local est plus prononcé, ce qui n'est pas sans influencer sur la régularité de la cicatrisation et sur la qualité du résultat obtenu.

INFLUENCE DES ÉTATS PATHOLOGIQUES. ———

L'influence du facteur pathologique est trop connue de tous

les cliniciens pour qu'il nous soit nécessaire d'insister sur ce sujet qui nous entraînerait hors des limites de notre travail. Nous ne pouvons cependant passer sous silence le cas particulier du diabète, dans lequel se trouve réalisée au maximum la déviation des processus de réparation sous l'influence d'un trouble pathologique du terrain.

*
**

Il semble bien que les modifications les plus profondes apportées au processus normal soient déterminées par les variations du terrain, les autres facteurs n'intervenant qu'en seconde approximation. Comme d'autre part, ces modifications ne se traduisent pas toujours par des tests extérieurs connus, il serait intéressant de procéder à des examens de laboratoire poursuivis de façon méthodique. Et ce, d'autant plus qu'une bonne connaissance du terrain est susceptible de conduire vers des pronostics possédant une certaine valeur. Toutefois, pour ce qui est de la pratique courante, nous préférons explorer cliniquement le terrain par ses manifestations cutanées, qui permettent à l'ordinaire de se former une opinion déjà assez précise, suffisante pour le praticien.

Logiquement, c'est à ce point de notre étude que nous devrions consacrer quelques développements aux plaies atones, aux chéloïdes, aux dégénérescences d'allure tumorale, mais l'importance d'un tel sujet nous autorise à en reporter l'examen un peu plus loin.

*
**

Les influences extérieures sont de nature très diverse, mais en ce qui concerne les modifications qu'elles appor-

tent à l'évolution des plaies, on peut les réduire à un très petit nombre de types. On est même fondé à se demander si, en toute dernière analyse, ce n'est pas la modification provisoire ou permanente, locale ou générale, que l'intervention de l'agent extérieur impose au terrain individuel qui est le facteur primordial agissant sur la réponse de l'organisme.

Physiologiquement, on constate que la réponse immédiate à toute excitation est une alcalinisation, susceptible de déclencher un processus énergétique qui se résout en une acidification tendant à remettre toutes choses en l'état. Physiquement, ce phénomène traduit un double mouvement d'intériorisation, puis d'extériorisation de charges électriques positives.

Mais le résultat perceptible de cette réaction alcaline peut apparaître différent selon qu'elle survient en concordance ou en décalage de phase avec un processus déjà en évolution sur le même terrain. Dans le cas, par exemple, de la réparation cicatricielle, une excitation subie pendant la période d'alcalinité croissante, — période de démarrage ou de bourgeonnement, — viendra accroître localement la concentration en ions OH et tendra ainsi à accélérer le phénomène. Si, au contraire, elle tombe dans la période de retour vers les pH plus acides, elle tendra à ralentir l'acidification et, par répercussion, l'allure du processus en cours.



Nous nous sommes borné, dans ce qui vient d'être dit, à exposer d'une façon schématique, en les classant autant que faire se peut, les principales causes susceptibles d'introduire une modification dans l'allure normale et moyenne

de la cicatrisation cutanée: c'était là l'objet même que nous nous étions fixé au début de ce chapitre.

Bien que cela soit en dehors du cadre de notre étude, nous ne pouvons terminer ce chapitre sans examiner succinctement les altérations du résultat final qu'entraînent les modifications survenues en cours d'évolution. Ces altérations sont: atonie de la plaie, cicatrices chéloïdiennes ou papillomateuses, dégénérescences tumorales malignes.

Nous concevons la plaie atone comme une stabilisation étant la conséquence de l'équilibre acido-basique local, entraînant une organisation tissulaire défectueuse.

A l'origine des chéloïdes, il semble qu'on assiste à un retour trop lent vers l'acidité, ceci pouvant être soit la conséquence d'une déviation alcaline permanente (terrain chéloïdien de GOUGEROT), soit celle d'excitations locales intempestives et répétées.

A côté de l'épiderme cicatriciel qui est presque toujours plat, existent des formes à grandes papilles pénétrant profondément dans le derme; cette hyperplasie épithéliale est l'homologue de l'hyperplasie conjonctive constituant la chéloïde; comme cette dernière, elle est la conséquence d'une insuffisance de freinage: mais alors que, dans le cas du conjonctif c'était le freinage calcique qui semblait en défaut, dans le cas de l'épithélium, c'est le freinage pigmentaire qui serait déficient.

Epithéliomas et sarcomes peuvent être, et ont été, considérés comme des *extrapolations* des déviations dont nous venons de parler: le sarcome serait l'homologue de la chéloïde et l'épithélioma, celui du papillome. L'exubérance épidermique d'allure papillomateuse est considérée comme fréquente par BRANCA; ce dernier a même noté les aspects pseudo-néoplasiques allant jusqu'à la forma-

tion de globes cornés. Des aspects analogues ont été retrouvés et reproduits expérimentalement par P. MASSON à l'aide de solutions d'alcalinité élevée: il est inutile d'insister sur le renfort que de telles constatations apportent aux théories que nous défendons ici. Les travaux de RENDING et SLOSSE, entre autres, ont mis en évidence l'importance de la déviation humorale alcaline dans la genèse des états cancéreux.

Enfin, au faisceau des faits que nous venons d'énumérer, vient s'ajouter toute l'argumentation apportée par A. LUMIÈRE et qui tend à montrer que, au moins en ce qui concerne l'épithélioma, on retrouve toujours à l'origine une réparation cicatricielle ancienne.

MORPHOGÉNÈSE DE LA CICATRICE

Dans la plupart des cas, la cicatrisation se présente comme un phénomène assez bien réglé. Toute la morphologie de la réparation tend à nous convaincre que l'orientation des éléments cellulaires est guidé par le réseau des lignes de forces d'un champ d'action dont il serait, d'ailleurs, prématuré de vouloir définir exactement la nature. Que cette dernière soit électrostatique, électromagnétique ou autre, nous ne saurions actuellement le dire; tout au plus, pouvons-nous affirmer qu'il ne s'agit pas d'un champ gravifique. Il semble bien, au surplus, que ce même champ préside à d'autres édifications cellulaires.

L'existence d'un tel champ s'impose, sinon il faudrait croire à une intelligence cellulaire ou tissulaire qu'il est plus difficile d'admettre *a priori*. Admettons pour un instant la réalité de ce champ et examinons ce qui semble se passer au niveau de la plaie: à travers la solution de continuité qui existe dans le tégument passe, de l'intérieur vers l'extérieur de l'individu, un faisceau de lignes de force qui, se repoussant mutuellement, s'épanouissent de part et d'autres de l'hiatus cutané. Ces lignes, par définition, constituent des *trajets de moindre résistance* le long desquelles tendront à cheminer les particules matérielles les plus conductrices pour le champ considéré. Les substances les plus isolantes, au contraire, se groupent sur les surfaces normales

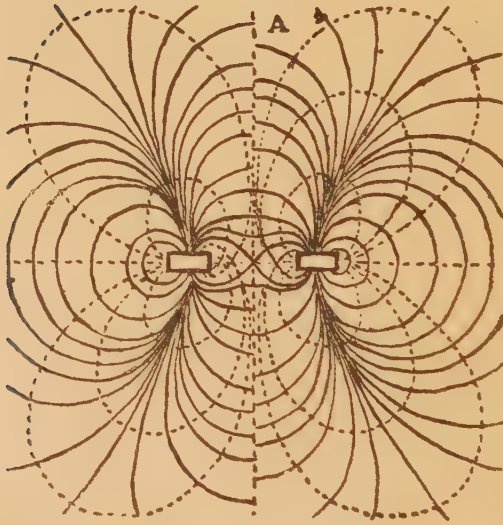
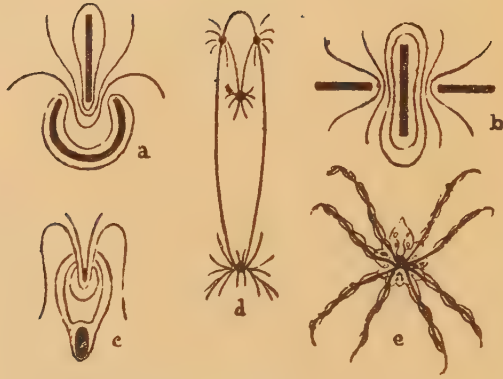


FIG. 4

a et b) Deux exemples des figures qu'on peut obtenir par dépôt électrolytique de sels métalliques, avec des électrodes (représentées en traits gras) de formes et de positions diverses. La matière se dépose sur les lignes équipotentiellles (GEBHARDT).

c) Vésicule marginale de l'appareil sensitif d'une méduse (GEGENBAUR). Cette figure est intéressante à rapprocher de la figure *a*. Elle fait apparaître nettement deux réseaux de lignes perpendiculaires entre elles, dont les unes peuvent être considérées comme lignes de force (organes tactiles mobiles) et les autres comme lignes équipotentiellles (enveloppes de soutien).

e) Arachnide (Ammothée). Cette figure sera utilement comparée aux figures *b* et *A*.

d) Système nerveux des lamellibranches, établi sur un champ à quatre centres de force (ganglions). On pourrait facilement compléter par la pensée le réseau des lignes de force dont quelques-unes seulement ont été, dans la réalité, matérialisées en filets nerveux.

A) Représentation graphique du champ d'action des deux dipôles ayant un axe longitudinal commun. (Comme cas particulier, on pourra supposer, par exemple, qu'il s'agit du champ magnétique créé par deux barreaux aimantés). Les lignes pointillées figurent, par exemple, les lignes de force du champ, et les lignes en trait continu, les équipotentiellles. On remarquera qu'il n'y a pas besoin d'une grande imagination pour retrouver dans ce dessin la morphologie générale des papillons.

à chacune des lignes de force et auxquelles on a donné le nom de surfaces équipotentielles. Mais aucune substance réelle n'est ni parfaitement conductrice, ni absolument isolante. On a démontré mathématiquement, puis vérifié expérimentalement que, d'une part les particules matérielles de même nature se rassemblent sur un certain nombre *fini* de trajets et ceux-là seulement, et, d'autre part, que les particules de substances différentes cheminent sur des trajets propres à chacune d'elles. Plus l'élément considéré est conducteur, plus ses trajectoires sont voisines des lignes de force théoriques, et inversement, plus il est près d'être un isolant parfait, plus sa tendance se marque vers l'arrêt sur une surface équipotentielle. Il existe donc une certaine spécificité dans l'ordre physique, qui fait que l'action d'un champ nous fournit un procédé commode pour opérer une sélection entre des particules matérielles diverses mélangées et disposées au hasard: l'expérience connue des « figures de Lichtenberg » en constitue la démonstration classique.

Dès qu'on transporte de telles notions dans le domaine de la biologie, on constate que la matière vivante présente des variations de conductibilité d'une finesse remarquable, d'un type cellulaire à l'autre. Ces différences conditionnent la répartition des cellules et font, qu'en chaque point d'un individu, chaque tissu trouve sa place et sa direction sans entrer en concurrence avec les tissus voisins. Dans l'amas des cellules constituant un corps vivant, ce sont les champs d'action qui apportent une organisation et une morphologie: l'individualité se substitue au magma.

Dans le cas particulier de la cicatrisation, nous voyons le tissu le plus conducteur, les vaisseaux, cheminer en direction de l'extérieur et dessiner ainsi le réseau des lignes de force du champ traversant la plaie. La section droite

de chacun de ces capillaires néoformés semble constituer l'œil d'un tourbillon, à partir duquel les fibroblastes s'échappent par trains de trois ou quatre en décrivant une trajectoire spirale autour du capillaire.

Beaucoup plus tard, vers la fin de l'évolution de la cicatrice, un autre tissu viendra juxtaposer son réseau à celui des capillaires : c'est le tissu nerveux qui se régénérera d'une façon plus ou moins parfaite.

Le type de tissu le plus isolant est l'épiderme, dont on connaît depuis longtemps la haute résistivité ; comme on pouvait le prévoir d'après cette propriété, il va tendre à s'orienter en travers des lignes de force et à matérialiser ainsi une des surfaces équipotentiellles du champ d'action. Par un processus de vieillissement, bien connu en ce qui concerne la matière inerte et qui a été particulièrement étudié par les métallurgistes, toute structure fibrillaire tend à se segmenter suivant des plans perpendiculaires à la direction générale des fibres. Au cours du vieillissement de la cicatrice, on voit de même le système vasculaire subir un remaniement et s'organiser parallèlement au plan des téguments.

Les considérations que nous venons de développer, pour surprenantes qu'elles puissent paraître à première vue, ne constitue pas cependant une simple vue de l'esprit les faits que nous allons maintenant rappeler apportent un appui particulièrement solide à la thèse que nous défendons.

Une première expérience, due à A. FISCHER, montre que l'explantation d'un fragment d'organe renfermant différents tissus conduit à l'établissement d'une structure toute différente de celle de l'organe initial. C'est ainsi, par exemple, que des tronçons d'intestin cultivés *in vitro* donnent lieu à la production de sphérules autonomes enve-



FIG. 5. — SCHÉMA DE LA DISPOSITION DES LIGNES DE FORCES TRAVERSANT LA PLAIE.

Cette figure représente la forme la plus probable du champ d'action qui s'établit dans la région lésée. La rupture du diélectrique épidermique met en communication directe le milieu intérieur de l'individu avec le milieu ambiant; une sorte de poussée, probablement de nature électrostatique, se produit de l'intérieur vers l'extérieur, orientant l'ensemble du système vasculo-conjonctif dans sa prolifération. Les vaisseaux se présentent comme une véritable *matérialisation* de certaines lignes de force du champ d'action. Par la suite, des filets nerveux chemineront sur un autre groupe de ces mêmes lignes de force. Enfin, éventuellement, on pourrait voir s'organiser un troisième système, constitué par les poils, prolongeant le réseau extérieurement aux téguments. Lorsque la continuité de l'*isolant* épidermique est rétabli, le champ ne présente plus de manifestation visible.

loppés d'une couche épithéliale continue recouvrant une masse conjonctive.

Une expérience de DREWY réalise d'une manière plus parfaitement schématique encore la synthèse de l'association conjonctivo-épithéliale; elle transporte dans la biologie animale l'expérience par laquelle BONNIER a reconstitué artificiellement la symbiose du champignon et de l'algue: deux petits fragments de tissu, l'un conjonctif, l'autre épithélial, sont prélevés séparément et mis en présence l'un de l'autre, en culture *in vitro*; après un certain temps, on constate que le conjonctif a poussé radialement, formant une masse sphérique sur la surface de laquelle l'épithélium s'est étendu en un tégument continu, homologue de l'épiderme cicatriciel. L'organisme nouveau ainsi constitué, prend une morphologie qui rappelle curieusement les premières phases du développement embryonnaire.

*
**

Le facteur *temps* joue un rôle de premier plan dans tous les phénomènes constructifs; c'est une notion élémentaire en électrochimie que la vitesse à laquelle s'effectue un dépôt électrolytique influe dans des limites très étendues sur l'aspect et sur la qualité du résultat obtenu. Une électrolyse lente donne un dépôt métallique à grain très fin, dense et cohérent; les courants plus intenses conduisent, au contraire, vers des dépôts irréguliers, poreux et ayant comme on le dit en terme de métier, une forte tendance à *champignonner*; enfin, l'électrolyse discontinue, tout récemment introduite dans la pratique industrielle, permet d'obtenir d'emblée des masses spongieuses dont la structure lacunaire représente une première étape vers une analogie morphologique avec certaines organisations vivantes.

Autrement dit, les structures fines ne peuvent être que

l'œuvre du temps, et cette loi demeure vraie lorsque nous nous élevons de l'atome à la cellule vivante. MILLOT a montré que chez les animaux capables de régénération, l'action d'un agent accélérateur suffisamment énergique donnait lieu à une simple cicatrisation. D'autre part, une observation ancienne de LEGROS, rapportée par F. PAPILLON, établit que la régénération de la queue chez le lézard n'est complète qu'après plusieurs années : un premier travail, relativement rapide, rétablit l'aspect extérieur de la queue, mais il faut attendre deux années avant de voir apparaître de nouvelles vertèbres.

Il semble donc, toutes choses égales d'ailleurs, qu'il n'est pas souhaitable, à ne considérer les choses que sous leur aspect strictement biologique, d'entreprendre des manœuvres tendant à accélérer la réparation cicatricielle : sans trop espérer qu'on puisse jamais arriver à conduire vers un stade d'organisation ces fragments musculaires, ces poils, ces corpuscules de MEISSNER, que LERICHE relate avoir exceptionnellement rencontrés dans les petites cicatrices, il est néanmoins certain qu'un travail lent et bien réglé reste préférable.

**

Il est manifeste que, chez le vivant, tous les phénomènes s'accomplissent d'une manière discontinue, ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de le signaler ; cette discontinuité apparaît dans les rythmes fonctionnels, dont quelques-uns, comme le rythme cardiaque, le rythme digestif, le rythme d'élimination urinaire, sont connus depuis longtemps. D'autres sont encore peu étudiés : c'est le cas, par exemple, de l'activité périodique du foie, signalée par FORSGREEN d'après qui, durant la nuit, le glycogène hépatique serait en augmentation, alors qu'il tendrait à diminuer pendant le jour. Le rythme nycthémeral de croissance des plantes

est une notion classique; il est bien probable que, chez l'animal, la multiplication cellulaire passe aussi par un maximum nocturne d'activité.

Cette même discontinuité que nous venons de signaler dans le temps, se marque également dans l'espace; la possibilité d'extension en surface de l'épiderme cicatriciel n'est pas illimitée, mais il suffit de la présence d'îlots, même très petits, pour lui permettre de recouvrir de vastes ulcérations. Les dimensions minimales de ces greffes épidermiques ne permettent pas d'envisager qu'elles constituent un apport quantitatif, il semble plutôt qu'il s'agisse là d'une action purement qualitative, consécutive à une concentration des lignes de force du champ.

En résumé, nous pensons que l'examen des processus de cicatrisation, et d'une façon plus générale, de ceux relatifs à la régénération, voire même à l'embryogénèse, peut s'éclairer d'une lumière nouvelle si on examine les faits, non pas seulement avec les connaissances actuelles de la biologie, mais encore avec celles que peuvent nous apporter des sciences qui en paraissent fort éloignées et tout à fait indépendantes d'elle. Des considérations empruntées à l'électrodynamique théorique, à la pratique électrochimique industrielle, à la simple mécanique même, peuvent parfois nous permettre une représentation plus juste, plus complète et plus figurative des phénomènes dont nous recherchons le déterminisme. Nous espérons en avoir apporté une preuve avec le présent travail.

CONCLUSIONS

1. — Comme tous les phénomènes énergétiques cellulaires, la cicatrisation « démarre à l'eau », c'est-à-dire est mise en route par un certain degré d'hydratation, plus élevé que la normale, des tissus intéressés.

Elle trouve son freinage dans l'accumulation de ses propres déchets métaboliques, par un mécanisme homologue de celui de la *polarisation* des couples hydroélectriques.

2. — Aucun fait connu concernant la *cicatrisation* ne se présente en contradiction avec la théorie de l'équilibre aéro-anaérobie de C. LAVILLE. Celle-ci permet de coordonner des faits d'apparence disparate et de les réunir en une explication possédant un certain caractère de généralité.

3. — Les diverses phases de la cicatrisation reflètent les alternatives d'activité du conjonctif, élément à tendance anaérobie, et de l'épiderme, tissu à tendance aérobie. Cette *discussion* entre les métabolismes réciproques des deux constituants de la symbiose conduit, par approximations successives, vers le résultat définitif.

4. — Dans le bourgeon, les éléments conjonctifs néoformés se détachent du capillaire axial, non en cercles concentriques, mais par trains successifs de trois ou quatre éléments cheminant sur une trajectoire en forme de spirale logarithmique.

5. — Ainsi que cela se produit pour tous les tissus ou organismes à tendance aérobie, l'épidermisation se freine par formation de pigment, alors que le conjonctif à tendance anaérobie, trouve son freinage physiologique dans la calcification.

6. — L'évolution de la plaie semble bien, en dernière analyse, se réduire à une excursion vers les forts pH, dont la courbe suit l'allure générale de tous les phénomènes explosifs (secousse musculaire, par exemple).

7. — L'orientation des tissus dans l'élaboration de la cicatrice ne semble trouver d'explication logique que dans l'existence d'un *champ directeur* dont la nature reste à déterminer.

8. — Cicatrisation et régénération semblent conditionnées, d'une part, par le *facteur temps*, et, d'autre part, par la densité plus ou moins grande du réseau des lignes de force du champ directeur.

9. — L'action des divers facteurs de variation est à reprendre dans son ensemble, en tenant compte de cette notion que les divers tissus en présence peuvent réagir différemment ou même contradictoirement à une même incitation.

10. — L'antagonisme d'action entre les deux extrêmes du spectre de la lumière est d'ordre physique, et non d'ordre simplement physiologique comme on l'a cru jusqu'ici. Nous pensons que ce fait mériterait une étude particulière.

Vu: LE DOYEN,
ROUSSY

Vu: LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
TANON

Vu et permis de l'Académie:
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- APOSTOLEANO et VLADUTIU. — L'action des différents facteurs thérapeutiques dans la bio-pathologie et la cicatrisation des plaies.
- R. AUDUBERT. — Les piles sensibles à l'action de la lumière. Paris 1931.
- A. E. BAINES. — Studies in electro-physiology. London 1918.
- G. BAUDET et P. DAMBRIN. — Cancer et blessures anciennes. Arch. Méd. et Pharm. Milit., mars 1934.
- N. BERNARD. — Principes de biologie végétale. Paris 1932.
—L'évolution des plantes. Paris 1932.
- X. BICHAT. — Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine. Paris 1900.
- BRANCA. — Recherches sur la cicatrisation épithéliale. (th. Paris 1899.)
- BOHN. — Les Pigments. Paris.
- G. BONNEFON. — L'arme chimique et le péril visuel. *Siècle Médical*, 1^{er} déc. 1934.
- J. C. BOSE. — Electrophysiologie comparée. (trad. Lehmann - Paris 1927).
- F. BOTAZZI. — Teoria del sarcoplasma. Arch. di Scienze Biol. Napoli 1901.

- A. BRAULT. — Le Glycogène. Paris 1930.
- BUNZO HAYATA. — C. R. Acad. Sc. 18 mai 1931.
- R. COMBES. — La vie de la cellule végétale. Paris 1929.
- G. W. CRILE. — A bipolar theory of living processes.
New-York 1926.
- P. DELBET et FIESSINGER. — Biologie de la plaie de guerre. Paris.
- P. DELBET et KARAJANOPOULOS. — Action cytophyllactique de chlorure de magnésium.
Bull. Acad. Méd. 13 oct 1915.
- A. M. DELCHI. — El sol y el cáncer.
Semana Médica, 4 oct. 34.
- DEVILLE — Des différents modes de réunion et de cicatrisation des plaies. (th. agrég. Paris 1847).
- A. GAUTIER. — Cours de chimie. (1^{re} éd.).
- GEGENBAUR. — Anatomie comparée. Paris 1876.
- GOUGEROT. — In arch. Dermatol. et Syphil. St Louis.
- A. C. GUILLAUME. — Les radiations lumineuses en physiologie. Paris 1927.
- Alice HARTMANN. — Au sujet de certaines lois de la cicatrisation des plaies. (th. Paris 1917).
- M. HUYBRECHTS. — Le pH et sa mesure. Paris 1932.
- J. IOTAYKO. — La fatigue. Paris 1920.
- C. LAVILLE. — Electrodynamique du muscle. Paris 1928.
— L'empreinte tourbillonnaire sur le vivant.
Progrès Médical. 19 mars 1932.
— Sur le rôle biologique du magnésium.
Les Néoplasmes, janv. 1933.
— Acanthosis nigricans. *Les Néoplasmes*.
- G. LE BON. — L'évolution des forces. Paris 1926.
- S. LEDUC. — La biologie synthétique. Paris 1912.

- R. LERICHE. — De l'asepsie et des moyens physiques dans le traitement des plaies de guerre à leurs différents stades. *Lyon Chirurgical*, janv. 1916.
— Des bases physiologiques de la chirurgie. *Presse Médicale*, 3 avr. 1929.
- R. LERICHE et HOWES. — Recherches sur l'anatomie et la physiologie des cicatrices. *Presse Médicale*, 4 juil. 1931.
- LEVADITI. — Le leucocyte et ses granulations.
- J. LOEB. — La conception mécanique de la vie. (trad. Mouton) Paris.
- A. LUMIÈRE. — La cicatrisation des plaies cutanées. *La Science Moderne*.
— Le cancer maladie des cicatrices. Paris 1929.
- F. E. M. LONGUET. — Influence des maladies du foie sur la marche des traumatismes. (Paris 1877).
- MARCENAC. — La cicatrisation des plaies. *Recueil Méd. Vét.* N° 2 1934.
- P. MASSON. — Epidermisation anormale après balnéation aux hypochlorites. *C. R. Acad. Sc.* 14 janv. 1918.
- J. MICHY. — L'acanthosis nigricans et ses rapports avec les tumeurs malignes. Paris 1932.
Paris 1892.
- MILLOT. — Cicatrisation et régénération. Paris.
- MOIROUD et H. VIGNES. — A propos de la production des bourgeons et de l'épiderme dans les plaies de guerre. *C. R. Soc. Biol.* 3 déc. 1915.
- A. MORIN. — Le métabolisme cellulaire est-il électro-chimique? (th. Paris 1931).
- NEEDHAM. — *Physiol. Reviews*, vol. 5. *Brit. Journ. Exp. Biol.* vol. 3-4-5.

- PAGNIEZ. — Rôle de l'hydratation dans l'épilepsie.
Presse Médicale, 19 nov. 1930.
- G. PAPACOSTAS et J. GATE. — Les associations microbiennes. Paris 1928.
- F. PAPILLON. — La nature de la vie. Paris 1874.
- PAUTRIER. — In C. R. Journées Dermatol. Strasbourg, mai 1931.
- POLICARD, DESPLAS, RHELIP. — Le processus de la cicatrisation des plaies. *Presse Médicale*, 3 av. 1916.
- POLICARD et DESPLAS. — Mécanisme biologique du comblement des plaies chez l'homme.
C. R. Acad. Sc. 16 juil. 1917.
- POLICARD. — Evolution de la plaie de guerre. Paris 1918.
— Histologie Physiologique.
- PONSINET. — Principes de l'électrochimie. Paris 1927.
- POZZI-ESCOT. — Traité élémentaire de physico-chimie.
Paris 1905.
- M. R. RADAU. — La lumière et les climats.
Paris 1877.
- A. RAVINA et P. LÉVY-LANG. — Influence du rythme nycthéméral sur les phénomènes biologiques et sur la pathologie. *Presse Médicale*, 26 mai 1934.
- C. RENOOZ. — L'évolution des mammifères. Paris 1896.
- L. ROULE. — Embryologie comparée. Paris 1894.
- ROUSSY. — In Bull. Soc. Cancérol.
- E. RUCHAUD. — Contribution à l'étude de la dégénérescence cancéroïdale des brûlures. (th. Lyon 1905).
- J. SCAPIER. — Etude de la régénération et de la cicatrisation des lésions cutanées expérimentales.
Néoplasmes 1^{er} jan. 1934.
- SÉZARY. — In Arch. Dermato. Syphil. St Louis.

- SUAREZ-PADILLA. — Contribution à l'étude de la cicatrisation des plaies cutanées. (Th. Paris).
- TUFFIER et DESMARRES. — Etude de la cicatrisation des plaies. C. R. Acad. Sc. 14 janv. 1918.
- J. VERNE. — Les pigments dans l'organisme animal. Paris 1926.
- H. VIGNES. — L'épidermisation des plaies de guerre. *Progrès Médical*, 20 oct. 1917.
- O. WARBURG. — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs (trad. Aubel et Genevois - Paris 1928).

TABLE

<i>Introduction</i>	9
<i>Historique des travaux sur la cicatrisation</i>	11
<i>Objet de ce travail</i>	15
<i>Exposé chronologique des faits</i>	19
<i>Les facteurs de variation</i>	27
<i>Physico-chimie, physiologie, biologie</i>	37
<i>Interprétation des faits normaux</i>	49
<i>Interprétation des faits aberrants</i>	62
<i>Morphogénèse de la cicatrice</i>	71
<i>Conclusions</i>	81
<i>Bibliographie</i>	83

